

**Der Einfluß der Immobilisation auf den  
Serum-Kaliumspiegel nach Imbretil-Gabe  
und auf die Serum-Cholinesterase**

Vorgelegt

von

**Juhani Sarubin**

aus

**Turku/Finnland**

**1980 #273**



Aus dem Institut für Anästhesiologie des Klinikums der  
Stadt Nürnberg  
Direktor: Priv. Doz. Dr. H.W. Opderbecke

---

DER EINFLUSS DER IMMOBILISATION AUF DEN  
SERUM-KALIUMSPIEGEL NACH IMBRETIL-GABE UND  
AUF DIE SERUM-CHOLINESTERASE

Inaugural - Dissertation  
zur Erlangung der Doktorwürde  
der Medizinischen Fakultät  
der Friedrich-Alexander-Universität  
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt von  
Juhani Sarubin  
aus Turku/Finnland



Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät  
der Universität Erlangen-Nürnberg

Dekan: Prof. Dr. W. Kersten  
Referent: Priv.-Doz. Dr. H.W. Opderbecke  
Korreferent: Prof. Dr. E. Rügheimer  
Tag der mündlichen Prüfung: 28.04.1980



|        |                                              |     |
|--------|----------------------------------------------|-----|
| 1.     | Einleitung und Begründung                    | 1   |
| 2.     | Erhalt                                       | 2   |
| 3.     | Fortbildung                                  | 3   |
| 3.1.   | Fortbildungsbegriff und Fortbildungsbereiche | 3   |
| 3.2.   | Fortbildungsbereiche                         | 4   |
| 3.3.   | Fortbildungsbereiche                         | 5   |
| 3.4.   | Fortbildungsbereiche                         | 6   |
| 3.5.   | Fortbildungsbereiche                         | 7   |
| 3.6.   | Fortbildungsbereiche                         | 8   |
| 3.7.   | Fortbildungsbereiche                         | 9   |
| 3.8.   | Fortbildungsbereiche                         | 10  |
| 3.9.   | Fortbildungsbereiche                         | 11  |
| 3.10.  | Fortbildungsbereiche                         | 12  |
| 3.11.  | Fortbildungsbereiche                         | 13  |
| 3.12.  | Fortbildungsbereiche                         | 14  |
| 3.13.  | Fortbildungsbereiche                         | 15  |
| 3.14.  | Fortbildungsbereiche                         | 16  |
| 3.15.  | Fortbildungsbereiche                         | 17  |
| 3.16.  | Fortbildungsbereiche                         | 18  |
| 3.17.  | Fortbildungsbereiche                         | 19  |
| 3.18.  | Fortbildungsbereiche                         | 20  |
| 3.19.  | Fortbildungsbereiche                         | 21  |
| 3.20.  | Fortbildungsbereiche                         | 22  |
| 3.21.  | Fortbildungsbereiche                         | 23  |
| 3.22.  | Fortbildungsbereiche                         | 24  |
| 3.23.  | Fortbildungsbereiche                         | 25  |
| 3.24.  | Fortbildungsbereiche                         | 26  |
| 3.25.  | Fortbildungsbereiche                         | 27  |
| 3.26.  | Fortbildungsbereiche                         | 28  |
| 3.27.  | Fortbildungsbereiche                         | 29  |
| 3.28.  | Fortbildungsbereiche                         | 30  |
| 3.29.  | Fortbildungsbereiche                         | 31  |
| 3.30.  | Fortbildungsbereiche                         | 32  |
| 3.31.  | Fortbildungsbereiche                         | 33  |
| 3.32.  | Fortbildungsbereiche                         | 34  |
| 3.33.  | Fortbildungsbereiche                         | 35  |
| 3.34.  | Fortbildungsbereiche                         | 36  |
| 3.35.  | Fortbildungsbereiche                         | 37  |
| 3.36.  | Fortbildungsbereiche                         | 38  |
| 3.37.  | Fortbildungsbereiche                         | 39  |
| 3.38.  | Fortbildungsbereiche                         | 40  |
| 3.39.  | Fortbildungsbereiche                         | 41  |
| 3.40.  | Fortbildungsbereiche                         | 42  |
| 3.41.  | Fortbildungsbereiche                         | 43  |
| 3.42.  | Fortbildungsbereiche                         | 44  |
| 3.43.  | Fortbildungsbereiche                         | 45  |
| 3.44.  | Fortbildungsbereiche                         | 46  |
| 3.45.  | Fortbildungsbereiche                         | 47  |
| 3.46.  | Fortbildungsbereiche                         | 48  |
| 3.47.  | Fortbildungsbereiche                         | 49  |
| 3.48.  | Fortbildungsbereiche                         | 50  |
| 3.49.  | Fortbildungsbereiche                         | 51  |
| 3.50.  | Fortbildungsbereiche                         | 52  |
| 3.51.  | Fortbildungsbereiche                         | 53  |
| 3.52.  | Fortbildungsbereiche                         | 54  |
| 3.53.  | Fortbildungsbereiche                         | 55  |
| 3.54.  | Fortbildungsbereiche                         | 56  |
| 3.55.  | Fortbildungsbereiche                         | 57  |
| 3.56.  | Fortbildungsbereiche                         | 58  |
| 3.57.  | Fortbildungsbereiche                         | 59  |
| 3.58.  | Fortbildungsbereiche                         | 60  |
| 3.59.  | Fortbildungsbereiche                         | 61  |
| 3.60.  | Fortbildungsbereiche                         | 62  |
| 3.61.  | Fortbildungsbereiche                         | 63  |
| 3.62.  | Fortbildungsbereiche                         | 64  |
| 3.63.  | Fortbildungsbereiche                         | 65  |
| 3.64.  | Fortbildungsbereiche                         | 66  |
| 3.65.  | Fortbildungsbereiche                         | 67  |
| 3.66.  | Fortbildungsbereiche                         | 68  |
| 3.67.  | Fortbildungsbereiche                         | 69  |
| 3.68.  | Fortbildungsbereiche                         | 70  |
| 3.69.  | Fortbildungsbereiche                         | 71  |
| 3.70.  | Fortbildungsbereiche                         | 72  |
| 3.71.  | Fortbildungsbereiche                         | 73  |
| 3.72.  | Fortbildungsbereiche                         | 74  |
| 3.73.  | Fortbildungsbereiche                         | 75  |
| 3.74.  | Fortbildungsbereiche                         | 76  |
| 3.75.  | Fortbildungsbereiche                         | 77  |
| 3.76.  | Fortbildungsbereiche                         | 78  |
| 3.77.  | Fortbildungsbereiche                         | 79  |
| 3.78.  | Fortbildungsbereiche                         | 80  |
| 3.79.  | Fortbildungsbereiche                         | 81  |
| 3.80.  | Fortbildungsbereiche                         | 82  |
| 3.81.  | Fortbildungsbereiche                         | 83  |
| 3.82.  | Fortbildungsbereiche                         | 84  |
| 3.83.  | Fortbildungsbereiche                         | 85  |
| 3.84.  | Fortbildungsbereiche                         | 86  |
| 3.85.  | Fortbildungsbereiche                         | 87  |
| 3.86.  | Fortbildungsbereiche                         | 88  |
| 3.87.  | Fortbildungsbereiche                         | 89  |
| 3.88.  | Fortbildungsbereiche                         | 90  |
| 3.89.  | Fortbildungsbereiche                         | 91  |
| 3.90.  | Fortbildungsbereiche                         | 92  |
| 3.91.  | Fortbildungsbereiche                         | 93  |
| 3.92.  | Fortbildungsbereiche                         | 94  |
| 3.93.  | Fortbildungsbereiche                         | 95  |
| 3.94.  | Fortbildungsbereiche                         | 96  |
| 3.95.  | Fortbildungsbereiche                         | 97  |
| 3.96.  | Fortbildungsbereiche                         | 98  |
| 3.97.  | Fortbildungsbereiche                         | 99  |
| 3.98.  | Fortbildungsbereiche                         | 100 |
| 3.99.  | Fortbildungsbereiche                         | 101 |
| 3.100. | Fortbildungsbereiche                         | 102 |

Meinen lieben Eltern  
in Dankbarkeit gewidmet



# INHALTSVERZEICHNIS

|                                                                                                                       | Seite |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| 1. Einleitung und Fragestellung                                                                                       | 1     |
| 2. Methode                                                                                                            | 8     |
| 2.1. Patientenkollektiv                                                                                               | 8     |
| 2.2. Untersuchungsablauf und Bestimmungsmethoden                                                                      | 12    |
| 2.3. Statistische Auswertung                                                                                          | 13    |
| 3. Ergebnisse                                                                                                         | 14    |
| 3.1. Veränderungen des Serum-Kaliumspiegels durch Imbretil                                                            | 14    |
| 3.1.1. Die Veränderung des Serum-Kaliumspiegels durch Imbretil in Abhängigkeit von der Dauer der Immobilisation       | 14    |
| 3.1.2. Die Anstiegsgeschwindigkeit des Serum-Kaliumspiegels nach Gabe von Imbretil                                    | 14    |
| 3.2. Veränderung des Serum-Kaliumspiegels durch Succinylcholin                                                        | 15    |
| 3.2.1. Die Veränderung des Serum-Kaliumspiegels durch Succinylcholin in Abhängigkeit von der Dauer der Immobilisation | 15    |
| 3.2.2. Die Anstiegsgeschwindigkeit des Serum-Kaliums nach Gabe von Succinylcholin                                     | 15    |
| 3.3. Modifizierung der Serum-Kaliumerhöhung durch nicht-depolarisierende Muskelrelaxantien                            | 15    |
| 3.4. Veränderung des Serum-Cholinesterase-spiegels während der Immobilisation                                         | 18    |
| 3.5. Veränderungen des Serum-Kaliumspiegels in Abhängigkeit vom Serum-Cholinesterase-spiegel                          | 20    |
| 3.6. EKG Veränderungen nach Imbretil und Succinylcholingabe                                                           | 21    |
| 3.7. Grafische Darstellung der Ergebnisse                                                                             | 24    |
| 4. Diskussion                                                                                                         | 33    |
| 4.1. Besprechung der Ergebnisse                                                                                       | 33    |
| 4.2. Beeinflussung des Serum-Kaliumanstieges durch nicht-depolarisierende Muskelrelaxantien                           | 35    |

|                                                                                                                               | Seite |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| 4.3. Ursachen des Serum-Kaliumanstieges bei Gabe von depolarisierenden Muskel-relaxantien                                     | 37    |
| 4.4. Der Einfluß der Immobilisation auf den Serum-Cholinesterasespiegel                                                       | 40    |
| 4.5. Der Einfluß des Serum-Cholinesterase-spiegels auf den Serum-Kaliumspiegel nach Gabe depolarisierender Muskel-relaxantien | 41    |
| 5. Zusammenfassung                                                                                                            | 44    |
| 6. Literaturverzeichnis                                                                                                       | 45    |

## 1. Einleitung und Fragestellung

=====

Die erste Beschreibung des Indianer-Pfeilgiftes Curare stammt vom Ascorio SFORZA (1516) in seinen Erzählungen von der Neuen Welt (De Orbe Novo). Im Jahre 1812 berichtet Charles WATERTON über die Wirkung von Curare bei Tieren und über seinen Reanimationsversuch bei einem mit Curare relaxierten Esel durch assistierte Beatmung mittels eines Blasebalges. Zwei Jahre später stellte er zusammen mit BRODIE die Hypothese auf, daß diese Substanz eine toxische Wirkung auf den neuromuskulären Mechanismus ausübt und 42 Jahre später bewies BERNARD mit seinen klassischen Untersuchungen an Fröschen, daß diese Hypothese tatsächlich zutrifft.

Im Jahre 1935 isolierte KING den aktiven Curare-Wirkstoff d-Tubocurarin. Zunächst fand dieser Stoff nur das Interesse der Physiologen. Später wurde Curare in der Elektroschocktherapie zur Hemmung der Muskelkrämpfe benutzt. GRIFFITHS und JOHNSON in Canada waren die ersten, die im Jahre 1942 Curare in der Anästhesie zur Muskelrelaxierung anwandten.

Der Muskeltonus wird durch die Impulse aus den Vorderhornzellen des Rückenmarks gesteuert. Eine Muskellähmung durch Blockierung dieser Impulse kann zentral herbeigeführt werden mit Hilfe einer tiefen Allgemeinnarkose oder peripher durch eine Leitungsanästhesie oder durch Blockierung der neuromuskulären Übertragung.

Die Muskelrelaxantien, die die neuromuskuläre Überleitung blockieren, werden nach ihrem Wirkungsmechanismus in kompetitive und depolarisierende Muskelrelaxantien eingeteilt.

Die kompetitiven Muskelrelaxantien konkurrieren mit Acetylcholin an den Acetylcholinrezeptoren der motorischen Endplatte. Die Bindung Acetylcholin - Rezeptor bedingt die Depolarisation und die elektromechanische Impulsübertragung.

Bei einer Bindung Muskelrelaxans - Rezeptor fehlt diese Übertragung, es kommt zur Blockierung der motorischen Endplatte. Diese Blockierung ist mit Cholinesterasehemmern (z.B. Neostigmin) antagonisierbar (Tabelle 1).

Tabelle 1  
=====

Die wichtigsten Merkmale des kompetitiven Blocks

Dieser Blocktyp wird von d-Tubocurarin, Gallamin, Alcuronium und Pancuronium verursacht.

1. Die initiale Muskelfaszikulation fehlt
2. Abschwächung der Reizantwort bei kontinuierlicher Nervenstimulation
3. Posttetanische Potenzierung
4. Die Relaxierung wird durch Cholinesterasehemmer antagonisiert.
5. Die Relaxierung wird durch d-Tubocurarin und andere nicht-depolarisierende Muskelrelaxantien potenziert.
6. Die Relaxierung wird durch depolarisierende Muskelrelaxantien antagonisiert.

Die wichtigsten Merkmale des Depolarisationsblocks

Dieser Blocktyp wird von Succinylcholin, Decamethonium und Imbretil verursacht.

1. Initiale Muskelfaszikulation
2. Initial fehlt die Abschwächung der Reizantwort bei kontinuierlicher Nervenstimulation
3. Die posttetanische Potenzierung fehlt
4. Die Relaxierung wird durch Cholinesterasehemmer potenziert.
5. Die Relaxierung wird durch d-Tubocurarin antagonisiert.
6. Die Relaxierung wird durch andere depolarisierende Muskelrelaxantien potenziert.

Die depolarisierenden Muskelrelaxantien reagieren mit den Rezeptoren an der motorischen Endplatte wie Acetylcholin und bewirken eine Depolarisation. Normalerweise wird das an der motorischen Endplatte freigesetzte Acetylcholin von Acetylcholinesterase enzymatisch abgebaut und inaktiviert, zum Teil auch über die präsynaptische Membran rückresorbiert. Dadurch wird eine Repolarisation ermöglicht ; in repolarisiertem Zustand kann die motorische Endplatte, wenn Acetylcholin in ausreichender Menge freigesetzt wird, erneut depolarisiert werden. Durch die Dauerdepolarisation der motorischen Endplatte verhindern depolarisierende Muskelrelaxantien die Repolarisation und damit die neuromuskuläre Impulsübertragung. Dieser Block ist mit Cholinesterasehemmern nicht antagonisierbar.

Nach den meisten Autoren (1, 3, 4, 65) teilt man die Cholinesterasen in zwei Gruppen:

Die spezifische sog. echte Cholinesterase (Acetylcholinesterase) und die unspezifische Pseudocholinesterase (Butyrylcholinesterase). Die Pseudocholinesterase wird auch Serum-Cholinesterase genannt. Die Serum-Cholinesterase ist kein einheitliches Enzym, sondern eine Gruppe verschiedener Isoenzyme. Durch elektrophoretische Trennung wurden bisher 12 Isoenzyme nachgewiesen. (47, 66)

Die physiologische Rolle der Serum-Cholinesterase (S-ChE) ist noch nicht völlig geklärt. Es ist aber bekannt, daß der Serum-Cholinesterase-Mangel zu einer Succinylcholinabbau-störung führt. Bei diesen Patienten wird Acetylcholin jedoch abgebaut und die Patienten sind auch klinisch völlig gesund. Die ersten Berichte über einen verlängerten Succinylcholinabbau erschienen schon kurze Zeit nach Einführung des Succinylcholins zum klinischen Gebrauch.

Später konnte man zeigen, daß der verlängerte Succinylcholinabbau mit dem Mangel an Serum-Cholinesterase korreliert. Bei den Patienten, die eine Succinylcholinabbau-störung aufweisen, kann man die "pathologischen" Serum-Cholinesterasen näher typisieren. Dabei wird die hemmende Wirkung des

Lokalanästhetikums Dibucain auf Serum-Cholinesterase getestet. Eine  $10^{-5}$ -molare Lösung von Dibucain hemmt bei etwa 97 Prozent der Bevölkerung Serum-Cholinesterase zu 80 Prozent. Dieser Bevölkerungsanteil ist homozygot, was die "normalen" Gene betrifft, die für die Formgebung des "normalen" Enzyms zuständig sind. Etwa 0,03 % der Bevölkerung besitzt homozygot ein atypisches Gen, dessen Enzym resistent gegen Dibucain-Hemmung ist.

Bei diesen Menschen wird die Cholinesterase nur zur 20 bis 25 Prozent gehemmt. Etwa drei Prozent der Bevölkerung ist heterozygot und hat sowohl "normale" als auch atypische Cholinesterasen im Serum. Bei dieser Enzymmischung führt Dibucain zu einer 60-prozentigen Hemmung.

Der Prozentsatz der Cholinesterasehemmung in Anwesenheit von  $10^{-5}$ -molarer Dibucainlösung bildet die Dibucain-Nummer. Auch Natrium-Fluorid führt zur Hemmung der Cholinesterasen; ähnlich wie oben beschrieben ist es möglich, die enzym-spezifische Fluorid-Nummer zu bestimmen. Die Bestimmung der Enzymhemmung durch Dibucain und Fluorid hat die Typisierung der atypischen Cholinesterasen möglich gemacht. Durch diese Methode konnte das Vorkommen der Succinylcholinabbaustörung genetisch und geografisch näher differenziert werden (16, 17, 20, 21).

Neben dem angeborenen Cholinesterasemangel gibt es auch einen erworbenen Cholinesterasemangel, der auf verminderter Enzymsynthese beruht. Nach Meinung der meisten Forscher wird Serum-Cholinesterase in der Leber gebildet. Dagegen werden Acetylcholin an den Nervenendigungen im präsynaptischen Raum aus Cholin und Acetyl-Coenzym-A mittels Cholinacetylase synthetisiert. Die Serum-Cholinesterase soll bei Leber-funktionsstörungen und bei Mangelernährung erniedrigt vorkommen (9, 25, 26, 64).

Imbretil (Hexamethylen-1.6.-bis-carbaminoylcholin-Dibromid) wurde 1953 synthetisiert. KLUPP (53) gelang die Koppelung zweier Carbaminoylcholinmoleküle mit einer verlängerten Zwischenkette (Abb. 1). In der Strukturformel fallen die quarternären Stickstoffatome durch ihre Ähnlichkeit mit Acetylcholin auf. Man nimmt an, daß diese Stickstoffatome mit den anionischen Gruppen des Rezeptors an der post-synaptischen Membran reagieren.

Imbretil wird unverändert über die Niere ausgeschieden und von der Serum-Cholinesterase, im Gegensatz zu Succinylcholin, nicht abgebaut. Diese Eigenschaft wird auf die größere Anzahl der Zwischenkettenglieder zurückgeführt. Eine Verlängerung der Zwischenkette führt zu einer Verstärkung der Cholinesterasehemmung. KLUPP sieht jedoch zwischen der Cholinesterasehemmung und der neuromuskulären Lähmung keinen ursächlichen Zusammenhang (53).

Eserin hat parktisch keine neuromuskulär lähmende Wirkung, obwohl die Cholinesterasehemmwirkung mit der des BC9 (eine dem Imbretil verwandte Substanz) vergleichbar erscheint. Für die gleiche Schlußfolgerung spricht auch die geringe Cholinesterasehemmwirkung von Succinylcholin, das trotzdem eine starke neuromuskulär lähmende Wirkung besitzt. Nach KLUPP ist somit eher anzunehmen, daß es sich nur um den Ausdruck einer strukturellen Ähnlichkeit der Fermentoberfläche mit dem Rezeptor handelt.

Zur klinischen Verwendung wurde Imbretil von BRÜCKE und REIS eingeführt (14). Die ersten Erfahrungen waren sehr zufriedenstellend (22, 37, 41, 42, 58, 61, 67, 89). Besonders gut geeignet erschien Imbretil zur Relaxierung der langzeitbeatmeten Tetanuspatienten (70). In der letzten Zeit häufen sich die Meldungen über einen bedrohlichen Serum-Kaliumanstieg nach Imbretilgabe (7, 36).

Der Anlaß dieser Arbeit waren die Beobachtungen in der Literatur und auch in unserem Institut, daß die Gabe depolarisierender Muskelrelaxantien zu einem bedrohlichen Serum-Kaliumanstieg führen kann.

In der vorliegenden Arbeit soll der zeitliche Zusammenhang zwischen der Immobilisationsdauer und der Serum-Kaliumerhöhung untersucht werden. Ferner soll untersucht werden, ob man durch die Bestimmung der Serum-Cholinesterase im Voraus sagen kann, bei welchen Patienten man mit einer Serum-Kaliumerhöhung rechnen muß.



## 2. Methode =====

### 2.1. Patientenkollektiv

#### Die Cholinesterase-Gruppe

Wir verfolgten den Verlauf der Serum-Cholinesterasen in den ersten 20 Tagen nach Beginn der Immobilisation. Insgesamt wurden 193 Patienten der internistischen und der zwei operativen Intensivseinheiten des Klinikums Nürnberg untersucht. Von den 193 Patienten waren 65 Frauen und 128 Männer. Auf den operativen Intensivseinheiten untersuchten wir insgesamt 58 Patienten und auf der internistischen Intensiv-einheit 135 Patienten.

#### Patienten der internistischen Intensivseinheit

Insgesamt 135 Patienten (69,95 % vom Gesamtpatientengut)

|               | <u>n</u> | <u>%</u> | <u><math>\bar{x}</math> Alter</u> |
|---------------|----------|----------|-----------------------------------|
| <u>Männer</u> | 90       | 66,67    | 62,28                             |
| <u>Frauen</u> | 45       | 33,33    | 58,40                             |
| <u>Gesamt</u> | 135      | 100,00   | 60,99                             |

#### Patienten der operativen Intensivseinheit

Insgesamt 58 Patienten (30,05 % vom Gesamtpatientengut)

|               | <u>n</u> | <u>%</u> | <u><math>\bar{x}</math> Alter</u> |
|---------------|----------|----------|-----------------------------------|
| <u>Männer</u> | 38       | 65,52    | 48,74                             |
| <u>Frauen</u> | 20       | 34,48    | 60,80                             |
| <u>Gesamt</u> | 58       | 100,00   | 52,90                             |

Patienten mit Proteinurie wurden aus der Studie ausgeschlossen. Bei allen Patienten wurde auch das Verhalten des Gesamteiweißes und der Albumine verfolgt. Gesamteiweiß und Albumin nahmen während der Immobilisation (nicht signifikant) ab, blieben aber in allen untersuchten Fällen im Normbereich.

Diagnosen der Patienten der internistischen Intensivereinheit

|                    | <u>Herzinfarkt</u> |        | <u>S.M.</u> |        | <u>Resp.Insuff.</u> |        |
|--------------------|--------------------|--------|-------------|--------|---------------------|--------|
|                    | n                  | %      | n           | %      | n                   | %      |
| <u>Männer</u>      | 44                 | 77,19  | 13          | 68,42  | 8                   | 57,14  |
| <u>Frauen</u>      | 13                 | 22,81  | 6           | 31,58  | 6                   | 42,86  |
| <u>Gesamt</u>      | 57                 | 100,00 | 19          | 100,00 | 14                  | 100,00 |
| <u>% von int.</u>  | 42,22              |        | 14,07       |        | 10,37               |        |
| <u>Pat.(n:135)</u> |                    |        |             |        |                     |        |

|                    | <u>Meningitis</u> |        |
|--------------------|-------------------|--------|
|                    | n                 | %      |
| <u>Männer</u>      | 3                 | 50,00  |
| <u>Frauen</u>      | 3                 | 50,00  |
| <u>Gesamt</u>      | 6                 | 100,00 |
| <u>% von int.</u>  | 4,44              |        |
| <u>Pat.(n:135)</u> |                   |        |

Internistische Patienten mit sonstigen Diagnosen

39 internistische Patienten mit sonstigen (Haupt-)Diagnosen  
(28,89 % von internistischen Patientengut)

|                              |                      |
|------------------------------|----------------------|
| Herzinsuff. (n:5)            | Astrozytom           |
| Verbrennung (n:4)            | Arzneimittelallergie |
| Pankreatitis (n:3)           | Leberinsuffizienz    |
| Diab.coma (n:3)              | Lungenembolie        |
| Herzrhythmusstörung (n:2)    | Multiple Sklerose    |
| Intracerebrale Blutung (n:2) | Myocarditis          |
| Pneumonie (n:2)              | Myositis             |
| Sepsis (n:2)                 | Pericarderguß        |
| Tachyarrhythmie (n:2)        | Polyradiculitis      |
| Thrombose (n:2)              | Status epilepticus   |
| Aneurysma                    | Tbc                  |

Diagnosen der Patienten der operativen Intensivereinheit

|                    | <u>Postop.</u>     |          | <u>Schädel-</u>   |          | <u>Polytrauma</u> |          | <u>Rippen-</u> |          |
|--------------------|--------------------|----------|-------------------|----------|-------------------|----------|----------------|----------|
|                    | <u>Überwachung</u> |          | <u>Hirntrauma</u> |          |                   |          | <u>serien-</u> |          |
|                    | <u>n</u>           | <u>%</u> | <u>n</u>          | <u>%</u> | <u>n</u>          | <u>%</u> | <u>n</u>       | <u>%</u> |
| <u>Männer</u>      | 14                 | 58,33    | 19                | 95,00    | 3                 | 60,00    | 4              | 100,00   |
| <u>Frauen</u>      | 10                 | 41,67    | 1                 | 5,00     | 2                 | 40,00    | 0              | 0        |
| <u>Gesamt</u>      | 24                 | 100,00   | 20                | 100,00   | 5                 | 100,00   | 4              | 100,00   |
| <u>% von chir.</u> | 41,38              |          | 34,48             |          | 8,62              |          | 6,90           |          |
| <u>Pat. (n:58)</u> |                    |          |                   |          |                   |          |                |          |

Chirurgische Patienten mit sonstigen Diagnosen

5 Chirurgische Patienten mit sonstigen (Haupt-)Diagnosen  
(8,62 % von chirurgischen Patientengut)

Tetanus (n:2)

Art. Embolie

Beckenfraktur

Querschnittslähmung

### Imbretil-Gruppe

Wir untersuchten insgesamt 17 Patienten auf den chirurgischen und auf der internistischen Intensivstation. Alle Patienten waren aufgrund ihrer Erkrankung über längere Zeit beatmet. Aus dieser Gruppe wurden sämtliche Patienten ausgeschlossen, die eine Niereninsuffizienz hatten.

#### Die Diagnosen der Patienten der Imbretil Gruppe

|                     | <u>n</u> |                            | <u>n</u> |
|---------------------|----------|----------------------------|----------|
| Polytrauma          | 5        | Sepsis                     | 1        |
| Rippenserienfraktur | 3        | LWS-Abszeß                 | 1        |
| Resp. Insuffizienz  | 2        | Intracerebrale Blutung     | 1        |
| Tetanus             | 1        | Amyotrophe Lateralsklerose | 1        |
| Magenblutung        | 1        | Herzinfarkt                | <u>1</u> |
|                     |          |                            | 17       |

Zwei Patienten besserten sich soweit, daß sie nicht mehr beatmet werden mußten und schieden aus der Studie aus; zwei weitere Patienten verstarben schon in den ersten Tagen nach dem Unfall. Zur Auswertung verblieben 13 chirurgische Patienten.

### Succinylcholin Gruppe

Diese Gruppe besteht aus 3 chirurgischen und 2 internistischen Patienten. Bei den chirurgischen Patienten handelte es sich um einen Polytraumatisierten, um eine intracerebrale Blutung und um eine amyotrophe Lateralsklerose, bei den internistischen Patienten um eine respiratorische Insuffizienz und um eine Sepsis. Bei den Patienten der Succinylcholingruppe wurde zusätzlich die protektive Wirkung von d-Tubocurarin, Alcuronium und Pancuronium auf die durch Succinylcholin oder Imbretil verursachte Serum-Kaliumerhöhung in 15 Einzeluntersuchungen überprüft (Tabelle 3).

## 2.2. Untersuchungsablauf und Bestimmungsmethoden

### Untersuchung des Serum-Kaliumspiegels nach der Gabe von depolarisierenden Muskelrelaxantien (Imbretil, Succinylcholin)

Vor der Injektion eines depolarisierenden Muskelrelaxans (Abb. 2) erfolgte bei den 17 untersuchten Fällen eine arterielle Blutgasanalyse. Die Blutproben zur Serum-Kaliumbestimmung wurden erst abgenommen, nachdem das Säure-Basen-Gleichgewicht ausgeglichen worden war.

Die Blutentnahmen erfolgten aus einer peripheren Vene und gelegentlich arteriell. In 3 Fällen wurde die Blutprobe aus dem zentralen Venenkatheter unter besonderer Berücksichtigung einer möglichen erythrozytären Schädigung abgenommen.

Die Blutentnahmen erfolgten 5 Minuten vor Gabe des depolarisierenden Muskelrelaxans sowie 5, 15, 30 und 60 Minuten nach Relaxansgabe. In den Fällen, in denen die protektive Wirkung eines kompetitiven Muskelrelaxans überprüft werden sollte, gaben wir dieses 4 Minuten vor Gabe des depolarisierenden Muskelrelaxans. Das Blut wurde kühl gelagert und innerhalb von 20 Minuten nach Entnahme zentrifugiert. Die Kaliumbestimmung wurde mit einem Flammenphotometer Eppendorf durchgeführt.

### Untersuchung des Serum-Cholinesterasespiegels

Die Blutproben zur Bestimmung der Serum-Cholinesterase wurden aus einer peripheren Vene oder aus dem zentralen Venenkatheter entnommen. Die Proben wurden kühl gelagert und innerhalb von 20 Minuten zentrifugiert.

Die Bestimmung der Serum-Cholinesterase erfolgte nach KNEDEL und BÖTTGER (55). (Normalwerte 3-8 U/ml)

Die arterielle Blutgasanalyse wurde mit dem automatischen Blutgasanalysegerät ABL 1 (Radiometer - Kopenhagen) durchgeführt. Nach der Entnahme bis zur Bestimmung wurden die arteriellen Blutproben in einem Becher mit Eis aufbewahrt.

### EKG-Monitoring

Alle Patienten der Imbretil- und Succinylcholingruppe waren an einen EKG-Monitor (Hellige) angeschlossen. In den Fällen, bei denen eine Tachycardie von über 150 Schlägen in der Minute auftritt und in allen Fällen mit spitzen T-Wellen wurde zusätzlich ein EKG-Streifen geschrieben.

### 2.3. Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung der Serum-Kaliumwerte und der Serum-Cholinesterasewerte erfolgte mit dem Wilcoxon-Test für Paardifferenzen, zweiseitig (71).

Bei den 13 Patienten, deren Serum-Kaliumspiegel nach Gabe von 4 mg Imbretil untersucht wurde, bildeten wir den Mittelwert von den jeweils höchsten Serum-Kaliumwerten der ersten 9 Tage und verglichen diesen Mittelwert mit dem Mittelwert des 10. bis 20. Tages (Abb. 3,4).

Die Serum-Cholinesterasewerte wurden auf die gleiche Weise ausgewertet. Auf der Basis der Einzelmesswerte, die den individuellen Einzelverläufen entsprechen, konnten wir bei 17 chirurgischen und bei 20 internistischen Patienten Serum-Cholinesterase-Verlaufskurven anfertigen (Abb. 5, 6, 7, 8).

Auch die Serum-Cholinesterasewerte teilten wir in zwei Gruppen ein und berechneten die jeweiligen Mittelwerte wie oben beschrieben (Abb. 9, 10).

Bei der Succinylcholingruppe war das Patientenkollektiv so klein, daß der Wilcoxon-Test für Paardifferenzen nicht angewandt werden konnte. Hier wurden ebenfalls die Mittelwerte der Tage 1 - 9 und 10 - 20 berechnet und in Form von Einzelverläufen grafisch dargestellt (Abb. 11, 12, 13, 14, 15, 16).

### 3. Ergebnisse

#### 3.1. Veränderungen des Serum-Kaliumspiegels durch Imbretil

##### 3.1.1. Die Veränderung des Serum-Kaliumspiegels durch Imbretil in Abhängigkeit von der Dauer der Immobilisation

Der Verlauf der 13 Einzelfälle (Abb. 3) zeigt, daß alle Messwerte mit einer Ausnahme in den ersten 9 Tagen der Immobilisation den Wert von 6 mval/l nicht überschreiten. Am 12. Tag und später sind dagegen alle Messwerte mit zwei Ausnahmen gleich hoch oder höher als 6 mval/l. Die statistische Auswertung nach dem Wilcoxon Test für Paardifferenzen (zweiseitig) ergab: Die Summe der Rangzahlen für Differenzen mit negativem Vorzeichen ist gleich 5,5. Kritischer Wert für dreizehn Patienten und alpha (Fehler I Art; Irrtumswahrscheinlichkeit von 1 %) ist 9. 5,5 ist kleiner als 9. Der Unterschied ist auf das 1 %-Niveau gerichtet. Demnach sind die Serum-Kaliumwerte nach Gabe von 4 mg Imbretil am 10. Tag nach Beginn der Immobilisation und später signifikant höher als in den ersten 9 Tagen.

##### 3.1.2. Die Anstiegsgeschwindigkeit des Serum-Kaliumspiegels nach Gabe von Imbretil

In 38 von 55 Einzelmessungen wurde der höchste Serum-Kaliumwert bereits 5 Minuten nach Imbretilgabe gemessen. In 12 Fällen erreichte das Serum-Kalium den höchsten Wert nach 15 Minuten und in 5 Fällen erst nach 30 Minuten. Die Anstiegsgeschwindigkeit war von der Dauer der Immobilisation unabhängig. Wir teilten die Einzelwerte nach der Dauer der Immobilisation in zwei Gruppen ein und konnten keinen Unterschied in der Anstiegsgeschwindigkeit zwischen den beiden Gruppen (1. - 9. Tag und 10. - 20. Tag) feststellen.

Tabelle 2  
=====

| Höchster Serum-Kaliumwert nach Gabe von |     |    |       |
|-----------------------------------------|-----|----|-------|
| 4 mg Imbretil                           |     | n  | %     |
| nach                                    | 5'  | 38 | 69,09 |
| nach                                    | 15' | 12 | 21,82 |
| nach                                    | 30' | 5  | 9,09  |

### 3.2. Veränderung des Serum-Kaliumspiegels durch Succinylcholin

#### 3.2.1. Die Veränderung des Serum-Kaliumspiegels durch Succinylcholin in Abhängigkeit von der Dauer der Immobilisation

Bei den 5 untersuchten Fällen lagen die höchsten Serum-Kaliumwerte nach Gabe von Succinylcholin in den ersten 9 Tagen der Immobilisation alle unter 5 mval/l (Abb. 11).

Am 10. Tag und später waren dagegen alle Serum-Kalium-Höchstwerte nach Succinylcholingabe gleich groß oder größer als 5,8 mval/l.

#### 3.2.2. Die Anstiegsgeschwindigkeit des Serum-Kaliums nach Gabe von Succinylcholin

Nach Gabe von Succinylcholin waren in allen untersuchten Fällen (n:5) die höchsten Serum-Kaliumwerte bereits 5 Minuten nach Injektion des Muskelrelaxans feststellbar. In den untersuchten 5 Fällen kehrten die erhöhten Serum-Kaliumwerte schneller zum Normbereich zurück als bei Gabe von Imbretil. Bei der geringen Fallzahl konnten wir diesen Unterschied jedoch statistisch nicht sichern.

### 3.3. Modifizierung der Serum-Kaliumerhöhung durch nicht-depolarisierende Muskelrelaxantien

Bei den 5 Patienten der Succinylcholingruppe wurde die protektive Wirkung von d-Tubocurarin, Pancuronium und Allcuronium untersucht. Diese kompetitiv blockierenden Relaxantien wurden 4 Minuten vor Gabe der depolarisierenden Muskelrelaxantien gegeben. Da das Kollektiv klein war, konnte eine statistische Auswertung nach dem Wilcoxon-Test nicht durchgeführt werden. Die Einzelverläufe zeigen jedoch deutlich, daß alle kompetitiv blockierenden Relaxantien eine kaliumausschüttungshemmende Wirkung aufweisen. Am stärksten ausgeprägt scheint die protektive Wirkung bei Pancuronium zu sein, am schwächsten bei d-Tubocurarin (Tabelle 3, Abb. 12-16).

In dem Zeitraum vom 1. bis 9. Tag war die Schutzwirkung von Pancuronium sehr gut. Es kam zu einer Serum-Kaliumerhöhung von maximal 0,5 mval. Bei Gabe von d-Tubocurarin ergab sich in einem Fall (Abb. 13) bereits in den ersten Tagen ein bedrohlich hoher Serum-Kaliumanstieg.

In dem Zeitraum vom 10. bis 20. Tag konnte d-Tubocurarin in keinem der untersuchten Fälle eine Serum-Kaliumerhöhung von 0,5 mval oder mehr verhindern.

Pancuronium verhinderte in 4 Untersuchungen von 5 einen Serum-Kaliumanstieg (0,5 mval oder mehr), in einem Fall kam es bei einem Anfangskaliumwert von 5,0 zu einer Erhöhung bis 5,9 mval (Pat. S.G., s. Tab. 3).

Bei dem selben Patienten erfolgte jedoch am gleichen Tag trotz Gabe von 6 mg d-Tubocurarin eine Serum-Kaliumerhöhung von 5,1 mval auf 7,3 mval.

Tabelle 3

=====

Die protektive Wirkung von kompetitiven Muskelrelaxantien auf die, durch die Gabe von depolarisierenden Muskelrelaxantien bedingte, Serum-Kaliumerhöhung

| <u>Patient</u>    | <u>Tag</u> | <u>Kompet.Relax.</u> | <u>Depol.Relax.</u> | <u>Serum-Kalium</u><br>(mval) |                |
|-------------------|------------|----------------------|---------------------|-------------------------------|----------------|
|                   |            |                      |                     | <u>5' vor</u>                 | <u>5' nach</u> |
| <u>S.C.</u>       | 15         | 2,5 mg Allof.        | 4 mg Imbretil       | 4,2                           | 6,6            |
| <u>Sepsis</u>     | 16         | 1 mg Pancur.         | 4 mg Imbretil       | 3,1                           | 4,0            |
| (Abb. 12)         | 18         | -                    | 70 mg Succ.         | 4,8                           | 6,8            |
|                   | 18         | 6 mg d-Tc.           | 70 mg Succ.         | 4,5                           | 7,6            |
|                   | 18         | 6 mg d-Tc.           | 4 mg Imbretil       | 3,8                           | 8,0            |
|                   |            |                      |                     |                               |                |
| <u>R.F.</u>       | 3          | 6 mg d-Tc.           | 4 mg Imbretil       | 3,7                           | 8,6            |
| <u>Amyotr.</u>    | 4          | 9 mg d-Tc.           | 4 mg Imbretil       | 3,2                           | 4,7            |
| <u>Lat.Skler.</u> | 9          | 12 mg d-Tc.          | 4 mg Imbretil       | 4,5                           | 6,7            |
| (Abb. 13)         |            |                      |                     |                               |                |
| <u>I.R.</u>       | 17         | 6 mg d-Tc.           | 4 mg Imbretil       | 4,1                           | 6,7            |
| <u>Intracere.</u> | 17         | 1 mg Pancur.         | 4 mg Imbretil       | 4,6                           | 5,0            |
| <u>Blutung</u>    |            |                      |                     |                               |                |
| (Abb. 14)         |            |                      |                     |                               |                |
| <u>S.B.</u>       | 16         | -                    | 4 mg Imbretil       | 4,4                           | 7,8            |
| <u>Resp.</u>      | 16         | 1 mg Pancur.         | 4 mg Imbretil       | 4,9                           | 5,1            |
| <u>Insuff.</u>    |            |                      |                     |                               |                |
| (Abb. 15)         |            |                      |                     |                               |                |
| <u>S.G.</u>       | 20         | 6 mg d-Tc.           | 70 mg Succ.         | 5,1                           | 7,3            |
| <u>Polytrauma</u> | 20         | 1 mg Pancur.         | 70 mg Succ.         | 5,0                           | 5,9            |
| (Abb. 16)         | 38         | 6 mg d-Tc.           | 70 mg Succ.         | 4,9                           | 5,4            |
|                   | 38         | 6 mg d-Tc.           | 4 mg Imbretil       | 4,9                           | 5,4            |
|                   | 38         | 1 mg Pancur.         | 4 mg Imbretil       | 5,0                           | 5,0            |
|                   |            |                      |                     |                               |                |

### 3.4. Veränderung des Serum-Cholinesterasespiegels während der Immobilisation

Von den einzelnen Messwerten der untersuchten 193 Patienten wurden zuerst die jeweiligen Tages-Mittelwerte berechnet (Tabelle 4). Der Tagesmittelwert betrug am ersten Immobilisationstag über 5 U/ml, unterschritt am 10. Tag die untere Normgrenze von 3 U/ml und betrug am 20. Tag nur noch 1,85 U/ml.

In den Tagesmittelwerten der chirurgischen Patienten und der internistischen Patienten gab es keine statistisch verifizierbaren Unterschiede.

Bei 17 chirurgischen und 20 internistischen Patienten verfolgten wir den individuellen Verlauf des Serum-Cholinesterasespiegels in Abhängigkeit von der Dauer der Immobilisation (Abb. 5, 6).

Am 9. Tag der Immobilisation lagen alle Messwerte noch über 2,5 U/ml, am 12. Tag unter 3,5 U/ml.

Die Messwerte der 17 chirurgischen und 20 internistischen Patienten wurden nach dem Wilcoxon-Test für Paardifferenzen (zweiseitig) statistisch analysiert. Die Summe der Rangzahlen für Differenzen mit negativem Vorzeichen war in dem chirurgischen Patientengut 1,5.

Kritischer Wert für  $n:17$  und  $\alpha:0,1\%$  ist 11.

1,5 ist kleiner als 11. Der Unterschied ist auf 0,1 %-Niveau gerichtet.

Der Unterschied zwischen den Serum-Cholinesterasewerten in den ersten 9 Tagen und nach dem 10. Tag ist also statistisch signifikant.

Für das internistische Patientengut ergibt sich nach dem Wilcoxon-Test für Paardifferenzen: Summe der Rangzahlen für Differenzen mit negativem Vorzeichen ist 3. Kritischer Wert für  $n:20$  und  $\alpha:0,1\%$  ist 21. 3 ist kleiner als 21.

Der Unterschied ist auf 0,1 %-Niveau gerichtet.

Damit besteht auch hier ein signifikanter Unterschied zwischen den Serum-Cholinesterasewerten gemessen in den ersten 9 Tagen und den Messwerten vom 10. bis 20. Tag.

Tabelle 4

=====

Die Serum-Cholinesterase-Mittelwerte an dem ersten bis zwanzigsten Tag nach Beginn der Immobilisation

|           | <u>1. Tag</u>  | <u>2. Tag</u>  | <u>3. Tag</u>  | <u>4. Tag</u>  | <u>5. Tag</u>  |
|-----------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
|           | n:32           | 42             | 31             | 26             | 35             |
| $\bar{x}$ | 166,40         | 208,30         | 146,80         | 119,00         | 150,00         |
| $x^2$     | 911,42         | 1093,57        | 743,60         | 577,02         | 722,92         |
| $\bar{x}$ | <u>5,20</u>    | <u>4,96</u>    | <u>4,74</u>    | <u>4,52</u>    | <u>4,27</u>    |
| s         | 1,22           | 1,21           | 1,27           | 1,14           | 1,53           |
| s'        | 1,44           | 1,44           | 1,56           | 1,24           | 2,29           |
|           | <u>6. Tag</u>  | <u>7. Tag</u>  | <u>8. Tag</u>  | <u>9. Tag</u>  | <u>10. Tag</u> |
|           | n:28           | 31             | 27             | 33             | 37             |
| $\bar{x}$ | 114,00         | 120,70         | 99,29          | 110,60         | 107,10         |
| $x^2$     | 497,74         | 511,11         | 399,06         | 393,34         | 346,79         |
| $\bar{x}$ | <u>4,07</u>    | <u>3,89</u>    | <u>3,68</u>    | <u>3,35</u>    | <u>2,89</u>    |
| s         | 1,12           | 1,17           | 1,14           | 0,84           | 1,01           |
| s'        | 1,20           | 1,33           | 1,26           | 0,69           | 0,99           |
|           | <u>11. Tag</u> | <u>12. Tag</u> | <u>13. Tag</u> | <u>14. Tag</u> | <u>15. Tag</u> |
|           | n:27           | 24             | 18             | 15             | 12             |
| $\bar{x}$ | 70,90          | 65,10          | 46,50          | 36,10          | 28,50          |
| $x^2$     | 201,27         | 185,33         | 126,33         | 91,51          | 71,31          |
| $\bar{x}$ | <u>2,63</u>    | <u>2,71</u>    | <u>2,58</u>    | <u>2,41</u>    | <u>2,38</u>    |
| s         | 0,76           | 0,62           | 0,60           | 0,58           | 0,57           |
| s'        | 0,56           | 0,36           | 0,34           | 0,31           | 0,30           |
|           | <u>16. Tag</u> | <u>17. Tag</u> | <u>18. Tag</u> | <u>19. Tag</u> | <u>20. Tag</u> |
|           | n:13           | 12             | 10             | 11             | 17             |
| $\bar{x}$ | 29,20          | 26,60          | 20,70          | 19,60          | 31,40          |
| $x^2$     | 67,14          | 59,40          | 43,29          | 38,46          | 64,22          |
| $\bar{x}$ | <u>2,25</u>    | <u>2,22</u>    | <u>2,07</u>    | <u>1,78</u>    | <u>1,85</u>    |
| s         | 0,36           | 0,20           | 0,22           | 0,59           | 0,62           |
| s'        | 0,12           | 0,04           | 0,04           | 0,32           | 0,37           |

### 3.5. Veränderungen des Serum-Kaliumspiegels in Abhängigkeit vom Serum-Cholinesterasespiegel

Bei den 13 Patienten, bei denen der Serum-Cholinesterasespiegel nach Imbretilgabe bestimmt wurde, fanden wir in den ersten 9 Tagen in nur einem Fall (amyotrophe Lateralsklerose) einen Serum-Cholinesterasewert von weniger als 3 U/ml.

In allen anderen Fällen konnten wir eine kontinuierliche Abnahme der Serum-Cholinesterasewerte feststellen ; diese Aktivitätsminderung spielte sich jedoch noch innerhalb der Normalwerte ab. Der Patient mit amyotropher Lateralsklerose zeigte zugleich eine besonders starke Kaliumausschüttung bereits während der ersten Tage der Immobilisation (Abb. 13). Nach dem 10. Tag lagen die Serum-Cholinesterasewerte bei allen 13 Patienten -mit einer Ausnahme- unter 3 U/ml. Der Patient, der einen höheren Wert als 3 U/ml aufwies, wurde am 10. Tag mit IMV beatmet und konnte am 18. Tag vom Beatmungsgerät entwöhnt werden. Auf die vermehrte Kaliumausschüttung wurde bereits im Kapitel 3.1. hingewiesen.

Die Patienten der Succinylcholingruppe (n:5) hatten in den ersten 9 Tagen normale Serum-Cholinesterasewerte.

Am 12. Tag nach Beginn der Immobilisation waren die Serum-Cholinesterasewerte sämtlicher Patienten in dieser Gruppe unter 3 U/ml (Normalwerte 3-8 U/ml)abgefallen.

In diesem Zeitraum zeigten alle Patienten auch eine besonders starke Kaliumausschüttung nach Gabe von Succinylcholin.

### 3.6. EKG Veränderungen nach Imbretil und Succinylcholingabe

#### EKG Veränderungen nach Gabe vom Imbretil

In den ersten 9 Tagen der Immobilisation konnten wir nach Imbretilgabe in einem Fall die Entwicklung einer Bradycardie (Herzfrequenzabfall um 10 % und mehr von der Anfangsfrequenz) beobachten. In zwei weiteren Fällen kam es zu einem Anstieg der Herzfrequenz von über 10 %. Die Tachycardie dauerte in beiden Fällen 20 Minuten an.

In dem Zeitraum vom 10. bis 20. Tag konnten wir in 10 von 13 Fällen einen Herzfrequenzanstieg von 10 % und mehr feststellen. In drei Fällen überschritt die Herzfrequenz 150 Schläge in der Minute, in einem Fall 180 Schläge in der Minute, gemessen 5 Minuten nach Relaxansgabe. Bei diesen Patienten erreichte die Herzfrequenz den Anfangswert erst wieder nach Ablauf von 45 Minuten. In 6 Fällen konnten wir anhand des abgeleiteten EKG's spitze T-Wellen feststellen. Die spitzen T-Wellen traten 5-10 Minuten nach Relaxansgabe auf und bildeten sich erst nach 40 bis 60 Minuten zurück. In allen Fällen, in denen spitze T-Wellen auftraten, ließ sich später ein Serum-Kaliumwert (5 Minutenwert) von 5,5 mval/l oder mehr feststellen.

In zwei Fällen (Tetanus und amyotrophe Lateralsklerose) traten die spitzen T-Wellen schon in dem Zeitraum 1. bis 9. Tag auf.

Bei einem Patienten (Tetanus) erlebten wir am 9. Beatmungstag 4 Minuten nach Imbretilgabe zunächst eine Tachycardie und ausgeprägte spitze T-Wellen, dann Kammerflimmern. Trotz sofortiger Defibrillation persistierte das Kammerflimmern - von kurzen Perioden mit normalen Sinusrhythmus unterbrochen - etwa 12 Minuten, um in eine zunächst therapieresistente Asystolie überzugehen. Erst 25 Minuten nach Reanimationsbeginn konnte die Asystolie durch eine intracardiale Arterenolinjektion beseitigt werden und wir erhielten einen Sinusrhythmus mit 180 Schlägen in der Minute.

Wegen des Grundleidens mußte die Beatmungstherapie insgesamt über drei Wochen durchgeführt werden. Drei Monate nach Erkrankungsbeginn konnten wir den 57-jährigen Patienten, von einem amputierten Finger abgesehen, ohne jeden Defekt und völlig rehabilitiert aus der stationären Behandlung entlassen.

#### EKG Veränderungen nach Gabe von Succinylcholin

In den ersten 9 Tagen der Immobilisation war nach Gabe von Succinylcholin in einem Fall eine Bradycardie zu beobachten. In zwei Fällen kam es zu einem Herzfrequenzanstieg von 10 % und mehr. In diesen zwei Fällen betrug der Serum-Kaliumspiegel zum Beobachtungszeitpunkt mehr als 5,5 mval/l. Der Patient mit der Bradycardie zeigte eine Serum-Kaliumerhöhung von 0,5 mval/l.

In dem Zeitraum vom 10. bis 20. Tag stieg die Herzfrequenz in 4 von 5 Fällen um mehr als 10 % an. In einem Fall erlebten wir eine Tachycardie von 170 Schlägen in der Minute. Bei diesem Patienten betrug der Serum-Kaliumspiegel zum Beobachtungszeitpunkt 6,2 mval/l. Die Tachycardie kehrte in allen Fällen innerhalb 15 Minuten wieder auf den Anfangswert zurück.

#### EKG Veränderungen bei protektiver Gabe kompetitiver Muskelrelaxantien

Bei Verwendung einer vorherigen protektiven Gabe von d-Tubocurarin konnten wir in den ersten 9 Tagen der Immobilisation in 3 von 5 Fällen einen Herzfrequenzanstieg von 10 % und mehr feststellen. Die Patienten mit tachycarder Reaktion hatten eine Serum-Kaliumerhöhung von mehr als 0,5 mval/l. In den Fällen, in denen Pancuronium verwendet wurde, war kein Herzfrequenzanstieg von über 10 % feststellbar. Die Wirkung von Allcuronium war am ehesten mit der Wirkung von d-Tubocurarin vergleichbar.

In dem Zeitraum vom 10. bis 20. Tag nach Immobilisationsbeginn wurde bei allen durchgeführten Untersuchungen eine Tachycardie festgestellt (15 Untersuchungen bei 5 Patienten), in denen der Serum-Kaliumspiegel den Wert von 5 mval/l überschritt. In diesem Zeitraum konnte d-Tubocurarin in keinem untersuchten Fall den Serum-Kaliumanstieg und einen Herzfrequenzanstieg von 10 % und mehr verhindern. Pancuronium dagegen verhinderte in 4 von 5 untersuchten Fällen den Herzfrequenzanstieg von 10 % und mehr.

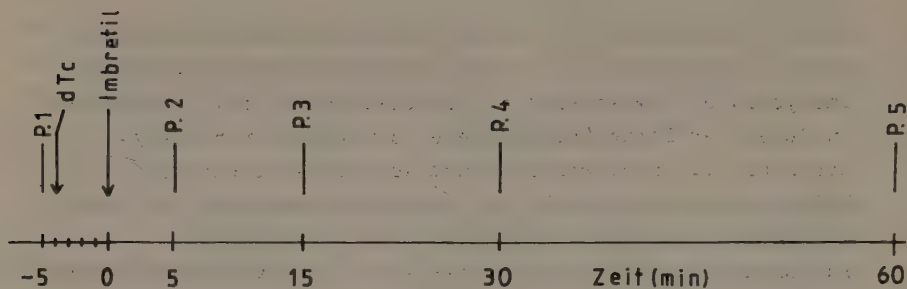


Abb. 2 Versuchsablauf bei der Imbretil- und Succinylcholingruppe

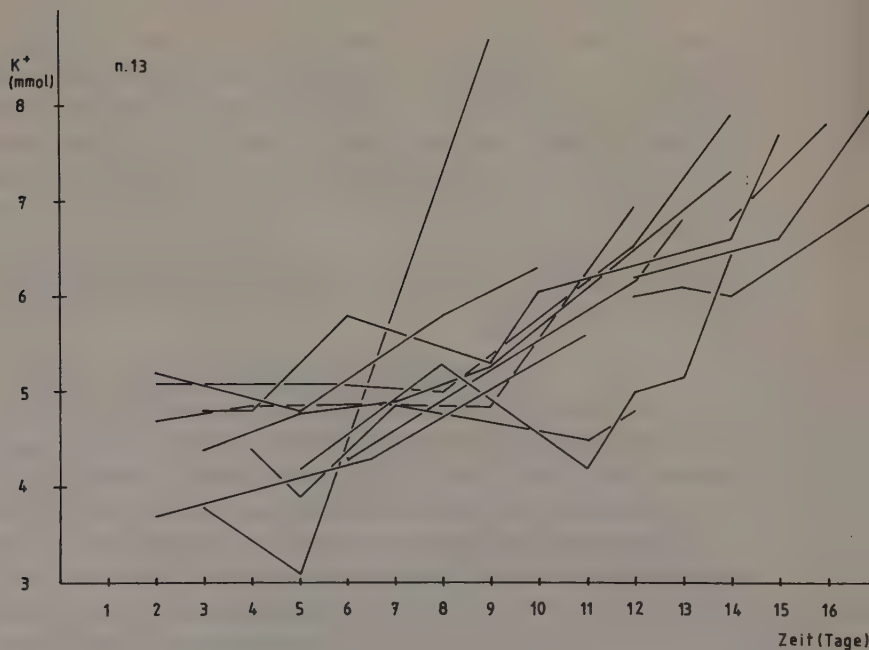


Abb. 3 Serum-Kalium Einzelverläufe von 13 Patienten nach Gabe von 4 mg Imbretil

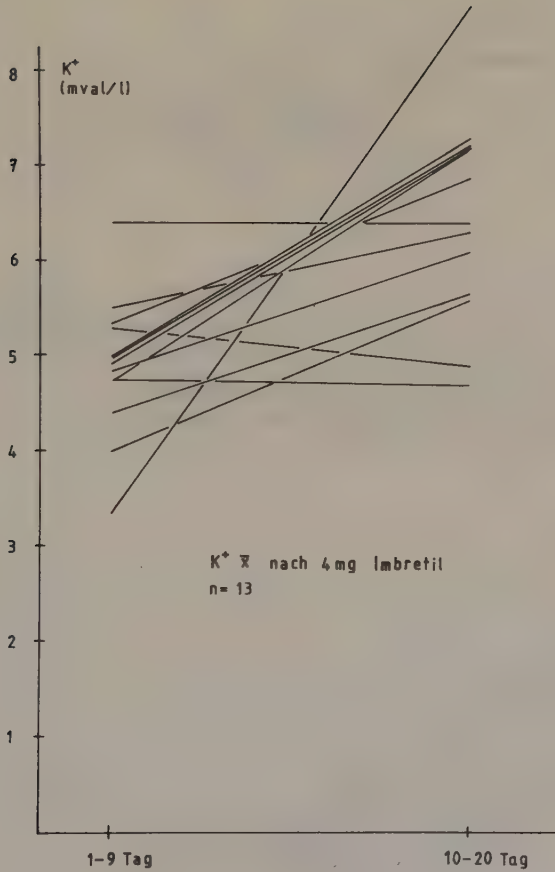


Abb. 4 Serum-Kaliumwerte nach Gabe von 4 mg Imbretil. Darstellung der höchsten Kaliumwerte der 13 Einzelverläufe in Form von Mittelwerten in dem Zeitraum vom 1.-9. Tag und vom 10.-20. Tag.

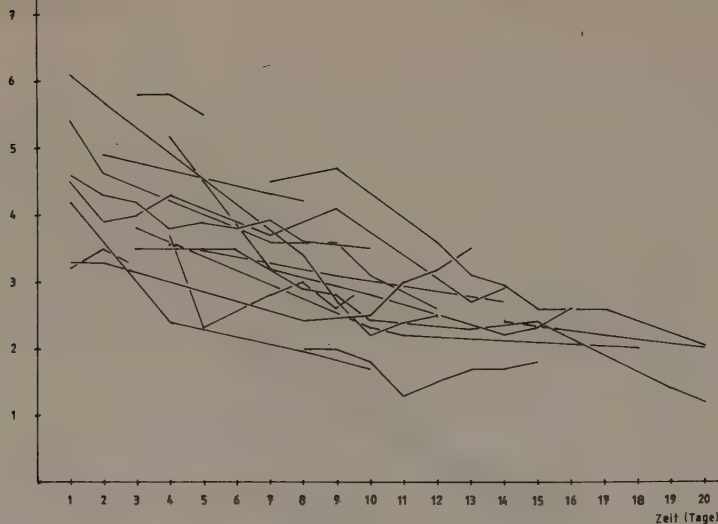


Abb. 5 Serum-Cholinesterase-Einzelverläufe  
der 17 chirurgischen Patienten

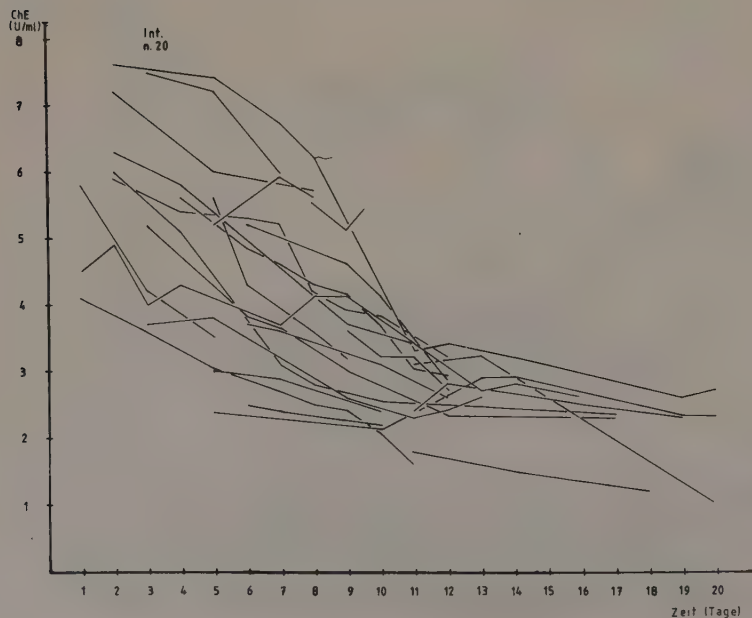


Abb. 6 Serum-Cholinesterase-Einzelverläufe  
von 20 internistischen Patienten

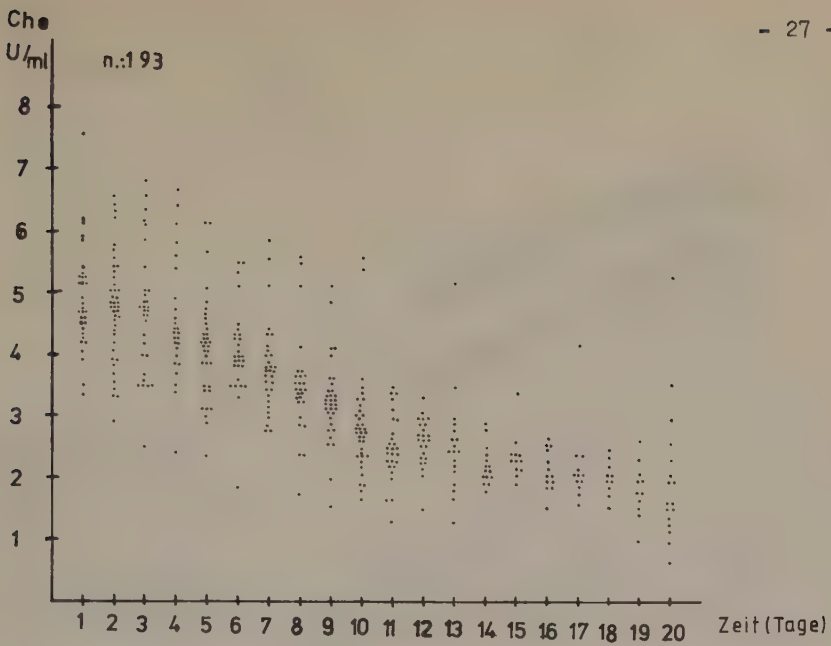


Abb. 7 Serum-Cholinesterasewerte während der Immobilisation.  
Streuung der Einzelwerte.

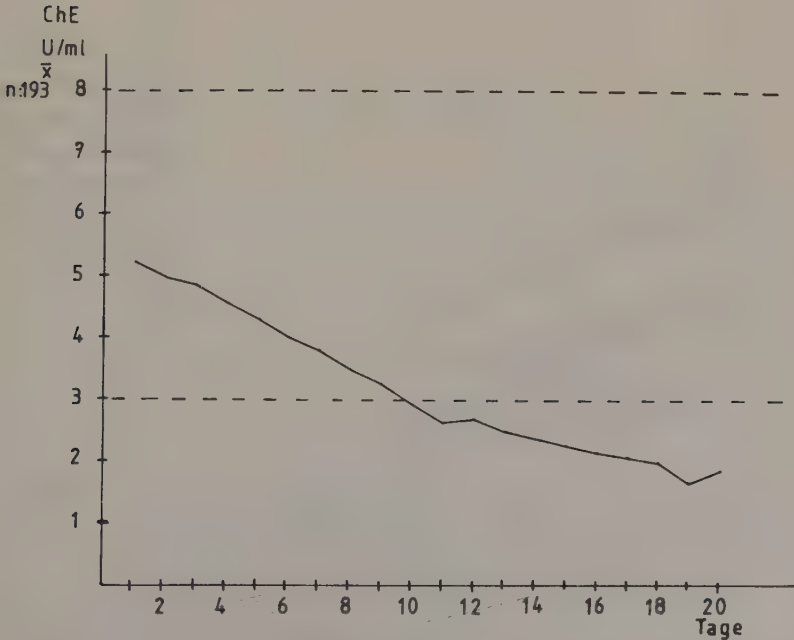


Abb. 8 Serum-Cholinesteraseverlauf  
Tagesmittelwerte (Normalbereich 3-8 U/ml)

ChE  
(U/ml)

ChE  $\bar{x}$

Chir. n=17

- 28 -

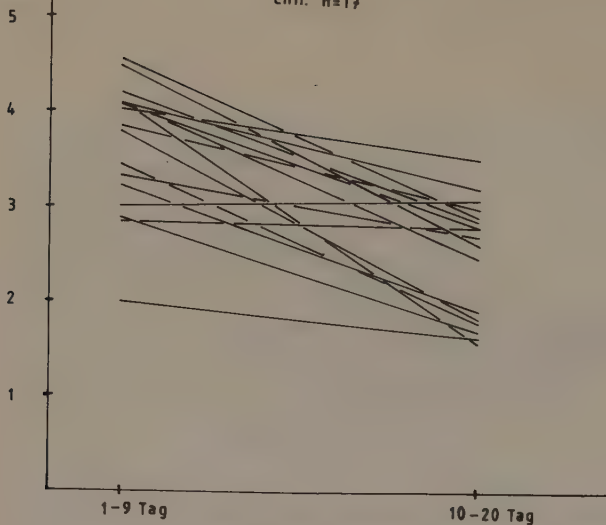


Abb. 9 Serum-Cholinesterase. Mittelwerte der Einzelverläufe bei 17 chir. Patienten in dem Zeitraum vom 1.-9. Tag und 10.-20. Tag

ChE  
(U/ml)

ChE  $\bar{x}$

Int. n=20

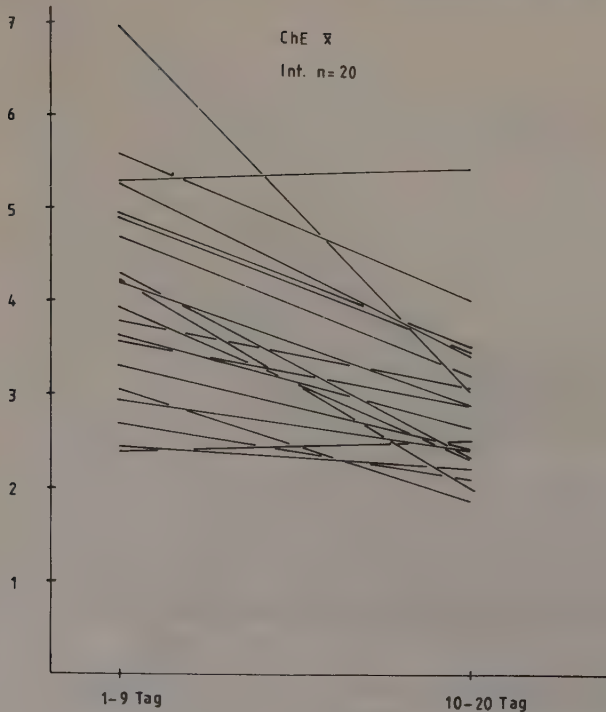


Abb. 10 Serum-Cholinesterase. Mittelwerte der Einzelverläufe bei 20 intern. Patienten in dem Zeitraum vom 1.-9. Tag und 10.-20. Tag

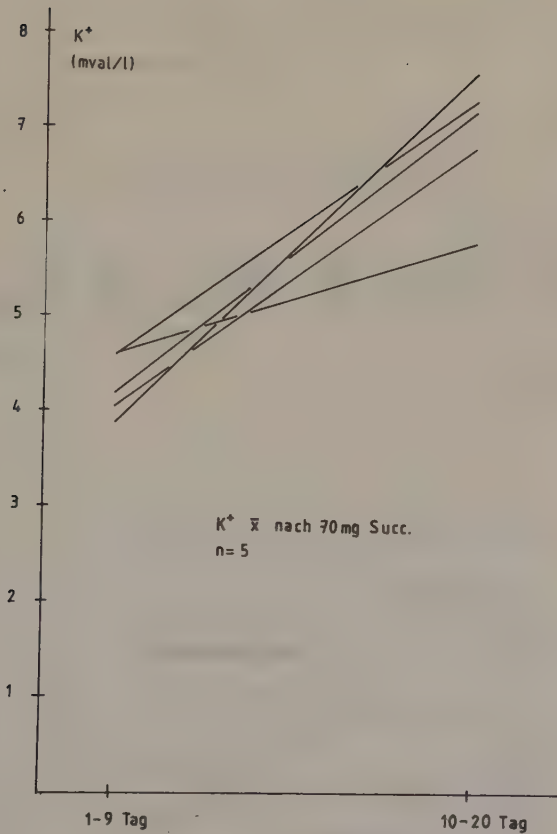


Abb. 11 Serum-Kaliumwerte nach Gabe von 70 mg Succinylcholin. Darstellung der höchsten Kaliumwerte der 5 Patienten in Form von Mittelwerten in dem Zeitraum vom 1.-9. Tag und 10.-20. Tag

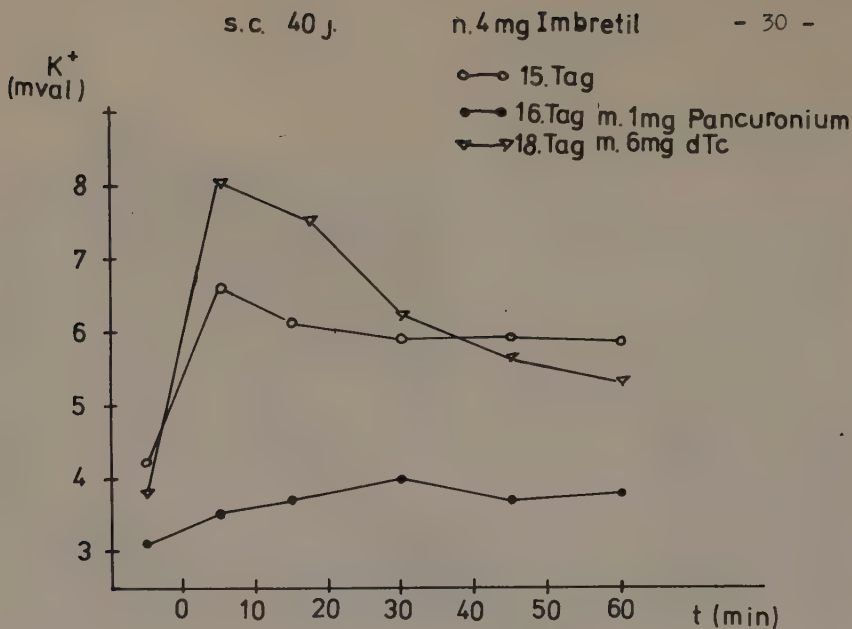


Abb. 12

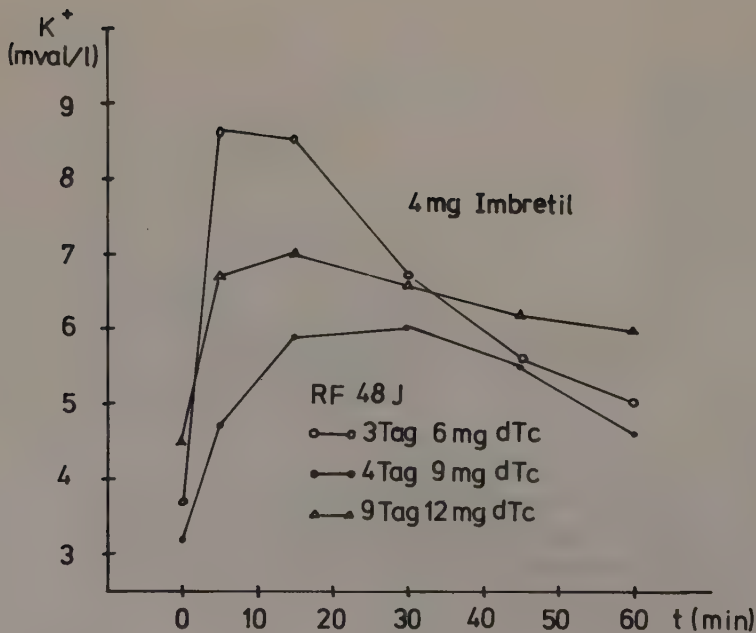


Abb. 13

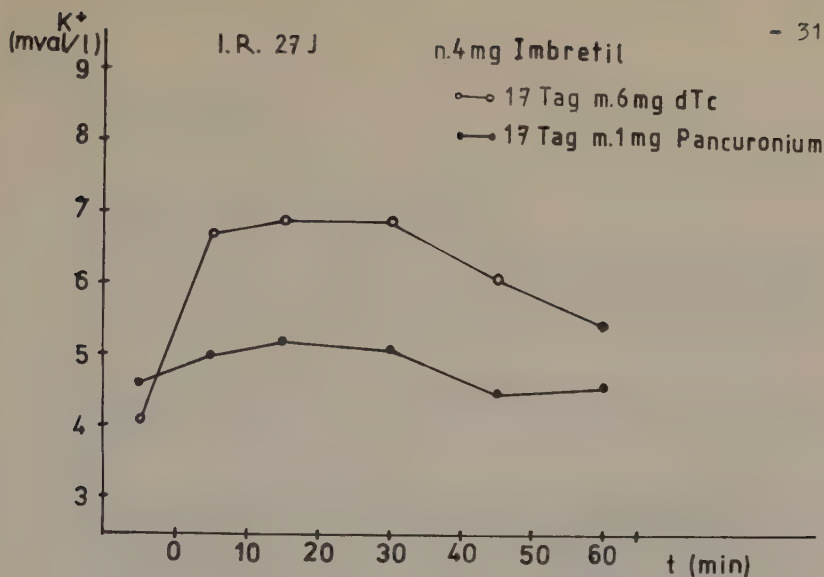


Abb. 14

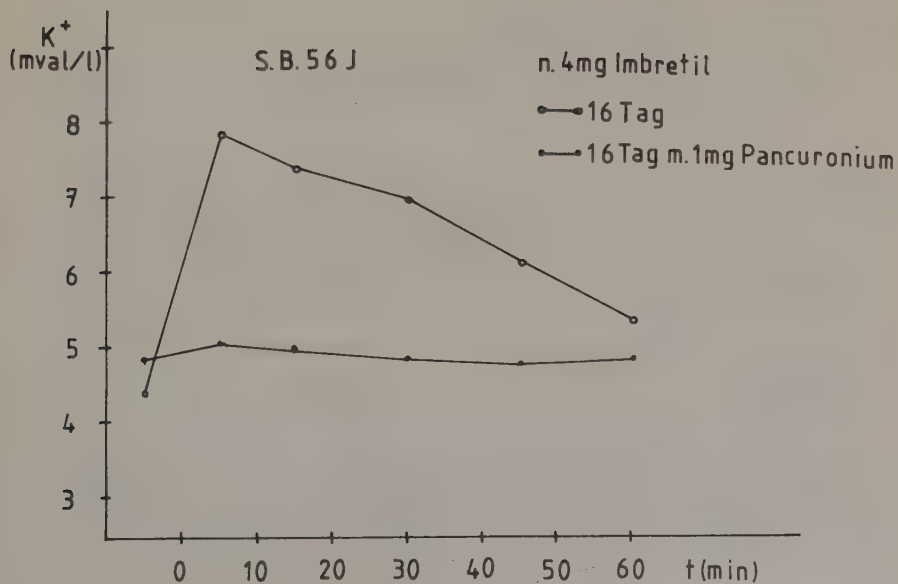


Abb. 15

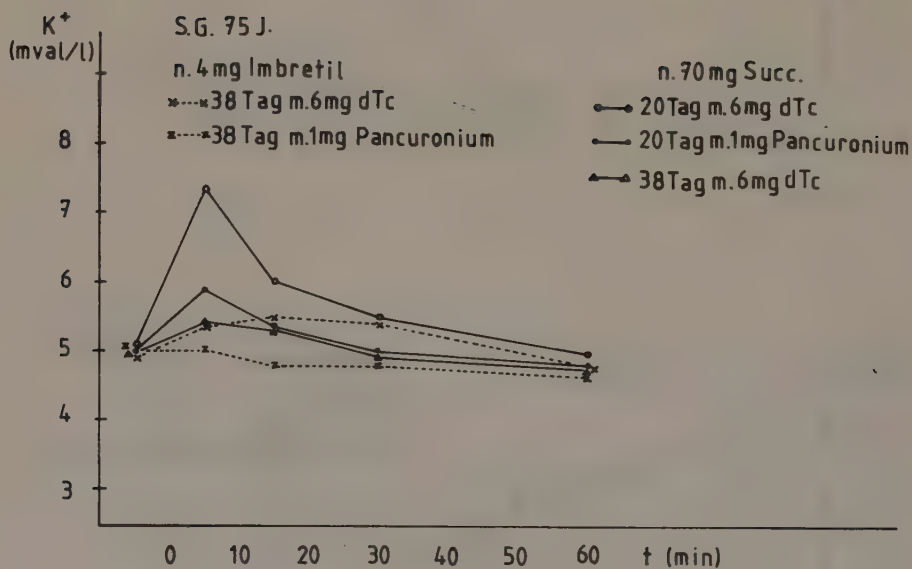


Abb. 16

#### 4. Diskussion

=====

##### 4.1. Besprechung der Ergebnisse

Eine Serum-Kaliumerhöhung nach Gabe von depolarisierenden Muskelrelaxantien wurde schon von KLUPP (54) nachgewiesen. Später wurde dieser Befund von mehreren Autoren bestätigt (19, 31, 56, 69, 84, 88).

Die ersten Berichte über einen Herzstillstand nach Gabe von Succinylcholin bei Patienten mit Verbrennungen erschienen 1958 (2, 24, 28, 29, 63).

KRAUPP konnte 1955 interessanterweise zeigen, daß auch Acetylcholin zur Kaliumfreisetzung aus der Muskelzelle führt (56). Bei einer intraarteriellen Injektion ließ sich eine lineare Beziehung zwischen Kaliumfreisetzung und Acetylcholin-dosis feststellen.

Eine Serum-Kaliumerhöhung nach Gabe von depolarisierenden Muskelrelaxantien kommt nach den Angaben in der Literatur besonders häufig bei Tetanus, Polytrauma, Läsion der motorischen Innervation und Verbrennungen vor (11, 31, 62, 69, 72, 76, 83, 85). Andere Autoren zählen zu den prädisponierenden Faktoren auch Sepsis, hohes Fieber und eine Leukozytose von mehr als  $10\,000/\text{mm}^3$  (6). Zu einer erhöhten Kaliumfreisetzung aus der Muskelzelle kommt es aber nicht gleich zu Beginn der jeweiligen Erkrankung. Nach den meisten Literaturangaben ist erst in der zweiten Woche nach dem Unfall oder nach Beginn der Krankheitssymptomatik mit einer erhöhten Kaliumfreisetzung zu rechnen. In Tabelle 5 sind die wichtigsten Literaturangaben mit Beginn und Dauer des Hyperkalämierisikos dargestellt.

Unsere Ergebnisse stimmen mit denen älterer Literaturangaben überein. In den meisten Fällen wurde ein bedrohlicher Serum-Kaliumanstieg erst im Zeitraum von 10. bis 20. Tag beobachtet.

In unserer Untersuchung verhielt sich Imbretil, was die Kaliumfreisetzung in Abhängigkeit von der Immobilisationsdauer betrifft, ebenso wie Succinylcholin. Bei Imbretil dauert es aber länger, bis die erhöhten Serum-Kaliumwerte wieder in den Normbereich zurückkehren.

Tabelle 5  
=====

Dauer der Gefahr einer erhöhten Kaliumfreisetzung nach  
Gabe von Succinylcholin

|                                                                                        | <u>Dauer nach Unfall</u><br><u>oder Immobilisation</u>  | <u>Literatur</u>                                            |
|----------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|
| <u>Tetanus</u>                                                                         | Ab Beginn der Muskelrigi-<br>dität bis zur Mobilisation | Roth (1969)                                                 |
| <u>Polytrauma</u>                                                                      | Ab Ende 1. Woche<br>bis 10 Wochen                       | Birch (1969)<br>Mazze (1969)                                |
| <u>Periphere</u><br><u>Paresen und</u><br><u>andere neurol.</u><br><u>Erkrankungen</u> | Ab Beginn der Symptomatik<br>bis zur Mobilisation       | Stone (1970)<br>Stone (1970)<br>Tobey (1970)                |
| <u>Verbrennung</u>                                                                     | Ab Ende 1. Woche bis<br>2-3 Monaten                     | Schaner (1969)<br>Gronert (1969)<br>Viby-Mogensen<br>(1975) |

Aus der lange anhaltenden Erhöhung des Serum-Kaliums nach Imbretil-Gabe kann man die Schlußfolgerung ziehen, daß die Kaliumfreisetzung von der Dauer der relaxierenden Wirkung des depolarisierenden Muskelrelaxans abhängig ist. Die Serum-Kaliumerhöhung nach Gabe von Succinylcholin hält wesentlich kürzer an; auch die relaxierende Wirkung von Succinylcholin ist von kürzerer Dauer.

Für die Klinik ergibt sich die Folgerung, daß man bei einem nach Gabe von Imbretil durch Hyperkaliämie induzierten Kammerflimmern bzw. Herzstillstand so lange konsequent weiter reanimieren muß, bis der Serum-Kaliumspiegel sich wieder normalisiert hat, d.h. mindestens 20 bis 30 Minuten. Vor dem Ablauf von 20 Minuten wird man auch bei Rückkehr eines Sinusrhythmus immer mit erneutem Kammerflimmern rechnen müssen.

Bei einer Reanimationssituation, die durch eine succinylcholininduzierte Hyperkaliämie bedingt ist, kann man mit der Rückkehr eines stabilen Sinusrhythmus schon wesentlich früher rechnen.

#### 4.2. Beeinflussung des Serum-Kaliumanstieges durch nicht-depolarisierende Muskelrelaxantien

Durch die vorherige Gabe eines nicht-depolarisierenden Muskelrelaxans konnte der Serum-Kaliumanstieg in der vorliegenden Untersuchung übereinstimmend mit den Literaturangaben beeinflusst werden (50, 75, 86). Obwohl die nicht-depolarisierenden Relaxantien bei gleichem Zeitintervall und in äquipotenten Dosen gegeben wurden (32, 33, 84), ließ sich zwischen der Wirkung von d-Tubocurarin und Pancuronium ein beachtlicher Unterschied feststellen. Eine Erklärung für die unterschiedliche Wirkung innerhalb der Gruppe der kompetitiv blockierenden Relaxantien kann noch nicht gegeben werden.

Zwei unterschiedliche Theorien stehen zur Diskussion:

Die erste Theorie geht auf die Untersuchungen von STANDERT und ADAMS (74) zurück, nach denen Succinylcholin seine Wirkung weniger an der neuromuskulären Übertragung als vielmehr am Nervenende der motorischen Faser entfaltet. Da Pancuronium bekanntermaßen eine deutliche präsynaptische Wirkung besitzt, wäre die Hemmung bereits an den Synapsen bzw. an den Acetylcholinvesikeln der Nervenendigungen zu suchen (51, 78).

Die zweite Theorie fordert zwei Rezeptoren für das Acetylcholin- bzw. Succinylcholinmolekül, einen Funktionsrezeptor und einen Koppelungsrezeptor. Pancuronium besetzt auf Grund seiner Konfiguration den größten Teil der Relaxationsrezeptoren und überlässt dem Succinylcholin nur noch den größten Teil der Koppelungsrezeptoren.

Da bei durchtrennten und degenerierten Nerven eine deutliche Zunahme der Rezeptoren im gesamten Bereich der muskulären Oberfläche zu finden ist, bleibt dem Acetylcholin bzw. Succinylcholin außer den Koppelungsrezeptoren hierbei auch noch eine Reihe funktioneller Rezeptoren zur Entfaltung seiner depolarisierenden, respektive relaxierenden Fähigkeiten.

Die Ausbreitung der Rezeptoren über die Muskeloberfläche erklärt im Übrigen auch, warum der Serum-Kaliumspiegel noch hoch, die Relaxation aber schon längst abgeklungen ist. Betrachten wir die Moleküle von Acetylcholin, Succinylcholin und Pancuronium, so fallen die  $N-CH_3$ -Gruppen auf, die beim Pancuronium räumlich günstiger angelegt sind als beim Succinylcholin und beim Imbretil. Pancuronium hat zwei derartige Gruppen, die einen räumlich größeren Bezirk abdecken können als die gleichen Gruppen beim Succinylcholin. Durch die Anordnung der Ringe besitzt Pancuronium eine ziemlich rigide Molekülstruktur, die gewisse Vorteile bei der Verbindung mit dem Rezeptor bieten könnte (15).

Optische Isomere von einem Molekül mit nur einem Asymmetriezentrum können sich deutlich bezüglich der pharmakologischen Wirksamkeit voneinander unterscheiden.

Pancuronium besitzt nicht weniger als zehn solche Zentren; d-Tubocurarin hat nur zwei Asymmetriezentren.

Aufgrund dieser chemischen Eigenschaften ist Pancuronium wesentlich stabiler als d-Tubocurarin.

#### 4.3. Ursachen des Serum-Kaliumanstieges bei Gabe von depolarisierenden Muskelrelaxantien

Über die Ursache des Serum-Kaliumanstieges nach Gabe von depolarisierenden Muskelrelaxantien bestehen ebenfalls zwei unterschiedliche Theorien.

Nach TAMMISTO (79, 80, 81) führt die Gabe eines depolarisierenden Muskelrelaxans initial zu asynchronen Kontraktionen der Muskeleinzelfaser, weil die Depolarisation der Einzel-faser zu unterschiedlichen Zeitpunkten erfolgt. Bei den asynchronen Muskelkontraktionen kommt es zu einer mechanischen Schädigung der Muskelmembran und dadurch bedingt zu einem Kaliumaustritt aus der Muskelzelle. Für diese Theorie spricht die manchmal heftige Muskelfaszikulation, die nach Gabe von Succinylcholin auftritt und jedem Anästhesisten wohl vertraut ist. Die Vorgabe eines nicht-depolarisierenden Muskelrelaxans verhindert diese Muskelfaszikulationen und vermindert die Serum-Kaliumerhöhung (5, 81).

Auch das Auftreten von Myoglobinurie nach Gabe von Succinylcholin spricht für diese Theorie (8, 79) ebenso, wie der von mehreren Autoren beobachteter Anstieg der Creatinin-Kinase (43, 80). Zu einer Erhöhung der Creatinin-Kinase führt natürlich auch jede andere Art von Muskeltrauma. Die Myoglobinurie muß nicht im ursächlichen Zusammenhang zur Succinylcholingabe stehen (45, 75).

die andere Theorie wird von GRONERT (31, 32, 33) vertreten. Sie stützt sich auf die bisherigen Kenntnisse der Mechanismen bei der neuro-muskulären Impulsübertragung. Acetylcholin führt zur chemischen Depolarisation der supersensitiven Rezeptoren an der neuro-muskulären Endplatte und zur Impulsfortleitung an die elektrosensitive Muskelmembran, die gegen eine chemische Depolarisation mit Acetylcholin relativ unempfindlich ist (33). Bei einem normalen Muskel ändert Acetylcholin am Rezeptor die Permeabilität für Ionen (vor allem Natrium und Kalium). Die Permeabilitätsänderung führt zur Depolarisation der motorischen Endplatte; diese Depolarisation breitet sich über die elektrosensitive Muskelmembran aus und führt zur Muskelkontraktion. Nach der erfolgten Kontraktion wird der Muskel repolarisiert, erst dann kann es wieder zur erneuten Depolarisation kommen. Die Permeabilitätsänderung geht der Depolarisation voraus, denn Untersuchungen an denervierten Muskeln haben gezeigt, daß Acetylcholin die Permeabilität weiter erhöht, obwohl der Muskel schon völlig depolarisiert ist (44).

Bei Gabe von Succinylcholin kommt es wie bei Acetylcholingabe zu einer Depolarisation, die allerdings länger dauert, entweder wegen einer stärkeren Bindung an den Rezeptor oder wegen eines langsameren Metabolismus (23, 48, 49). Bei persistierender Depolarisierung ist der Muskel unerregbar, gelähmt; der Patient ist relaxiert. Während der Repolarisierung hält die Lähmung noch an (82, 87). Die Ursache für die anhaltende Lähmung trotz Repolarisation ist nicht bekannt; ein Zusammenhang mit den Veränderungen an dem Rezeptor wird vermutet (23, 49).

An einem denervierten Muskel führt Acetylcholin zur Kontraktur (Muskelkrampf), bedingt durch chemische Depolarisation der supersensitiven Muskelmembran. Die Kraft der Kontraktur, die durch ein Tausendstel der normalen Acetylcholinindosis verursacht wird, ist größer, als die einer normalen Muskelkontraktion.

Eine Succinylcholingabe führt bei denerviertem Muskel zuerst zu einer Salve von Muskel-Aktionspotentialen und zu einer Kontraktur des Muskels (32). An der Muskelmembran kommt es zum Natrium-Infflux und zum Kalium-Efflux (52), der Sauerstoffverbrauch des Muskels steigt auf das Vierfache des Normalverbrauchs. Hier gibt es bereits gewisse Parallelen zur Malignen Hyperthermie (10). Nach GRONERT kann es aus diesem Grund bei Paraplegie zu einer Erhöhung des Serum-Kaliumspiegels von ursprünglich 4 mval/l auf 12 mval/l kommen. Der höchste Kaliumwert sei nach etwa 3-5 Minuten nach Succinylcholingabe zu erwarten.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit scheinen die Theorie von GRONERT zu bestätigen. Die Anstiegsgeschwindigkeit der Serum-Kaliumerhöhung stimmt mit den Ergebnissen dieses Autors überein. Leider berichtet GRONERT nicht, wie schnell der erhöhte Serum-Kaliumspiegel wieder abfällt. In unserer Untersuchung war die Abfallgeschwindigkeit bei Succinylcholin wesentlich schneller als bei Imbretil. In den meisten Arbeiten wird die freigesetzte Kaliummenge im Verhältnis zur Muskelmasse berechnet. Im Laufe der Immobilisation nimmt die Muskelmasse und auch das Körpergewicht bekanntlich ab. Im Rahmen dieser Arbeit war eine Untersuchung der Muskelmasse aus technischen Gründen nicht möglich. Vorliegende Untersuchungen zeigen jedoch, daß ein Muskel mit Inaktivitätsatrophie ebenso viel Kalium enthält wie ein aktiver Muskel (27, 46). Eine erhöhte Kaliumausschüttung aus der Muskelzelle wird durch Natrium- und Wasserstoff-Infflux in die Zelle kompensiert. Dieser Kompensationsmechanismus führt zu einer intrazellulären Acidose und extrazellulären Alkalose, so daß ein hoher Serum-Bikarbonatgehalt ein Hinweis auf intrazellulären Kaliummangel sein kann, auch bei einem normalen Serum-Kaliumspiegel (86).

In der Literatur über die succinylcholin-bedingte Hyperkalämie gibt es keine Hinweise auf eine Muskelkontraktur, jedoch in anderen Arbeiten (13, 60) wird über das Auftreten einer Muskelkontraktur nach Gabe von Succinylcholin berichtet.

In einem Fall verursachte Succinylcholin eine Muskelkontraktur eines gelähmten Armes, in einem anderen Fall eines gelähmten Augenlides. Bei bekannten Myotonie-Patienten wird im allgemeinen auf die Gabe von Succinylcholin verzichtet. In Fällen, in denen doch Succinylcholin gegeben wurde, war eine Erhöhung des Serum-Kaliums die Folge (18).

#### 4.4. Der Einfluß der Immobilisation auf den Serum-Cholinesterasespiegel

Die Bestimmung der Serum-Cholinesterase wird in der Anästhesiologie hauptsächlich beim Verdacht auf eine Succinylcholinabbaustörung durchgeführt. Da die Schwankungen der Serum-Cholinesterase auch mit der Stoffwechsellage korrelieren, gibt die Enzymbestimmung auch dem Internisten Hinweise auf einen eventuell bestehenden Katabolismus. In den Untersuchungen von HEIM (35) wurde auf den Serum-Cholinesteraseabfall bei der Anaphylaxie hingewiesen. Später konnte HOLLE (38) zeigen, daß es auch bei zahlreichen anderen Erkrankungen zu einem Abfall der Serum-Cholinesterase kommt. Er wies auf die prognostische Bedeutung eines Enzymabfalles hin (39, 40).

Ferner wurde festgestellt, daß die Transaminasen nach einer chirurgischen Operation ansteigen, während die Serum-Cholinesterase abfällt. Dieser Abfall der Serum-Cholinesterase wurde auf toxische Wirkungen der Narkosemittel zurückgeführt (25, 26). In der älteren Literatur wurde auch darauf hingewiesen, daß die verminderte Cholinesteraseaktivität einem gesteigerten Parasympathikotonus gleichzusetzen sei (59). Auf diese Hypothese stützte sich auch "die cholinerge Schocktheorie".

Unsere Ergebnisse stimmen weder mit der Hypothese einer nach der Narkose auftretenden toxischen Leberschädigung noch mit der cholinergen Schocktheorie überein.

Gegen die toxische Leberschädigung spricht die Tatsache, daß die Mehrzahl der Patienten, die wir untersuchten, keine Narkose erhalten hatte, da es sich hauptsächlich um internistische Patienten handelte, von denen mehr als die Hälfte (56,3 %) wegen eines Herzinfarktes oder einer Schrittmacherimplantation auf die internistische Intensivstation aufgenommen wurde.

Gemeinsam war für alle untersuchten Patienten die Immobilisation im gesamten Untersuchungszeitraum. Nach unseren Untersuchungsergebnissen genügt die Immobilisation allein, um die Serum-Cholinesterasewerte zu erniedrigen.

Es versteht sich von selbst, daß bei den 193 untersuchten Patienten des Gesamtkollektives keiner dabei war, der einen zwanzig Tage währenden ("cholinerg bedingten") Schock aufwies. Das entgegengesetzte Verhalten der Transaminasen und der Serum-Cholinesterase wurde auch bei unserem Patientengut beobachtet. Aufgrund der Vielzahl der Diagnosen wurde diese Beobachtung jedoch als wenig relevant betrachtet und nicht ausgewertet.

Dem allumfassenden Begriff "Katabolismus" steht die Situation des sich von Tag zu Tag verbessernden Infarktpatienten gegenüber, der sich meist nach zwei Wochen von dem akuten Ereignis erholt hat.

Bei den Schrittmacherpatienten besteht außer der Bradycardie eigentlich kein krankhafter Befund. Diese Fälle wurden nach dem Legen eines Schrittmachers lediglich zur Überwachung auf die internistische Intensiveinheit verlegt.

#### 4.5. Der Einfluß des Serum-Cholinesterasespiegels auf den Serum-Kaliumspiegel nach Gabe depolarisierender Muskelrelaxantien

Nach den meisten Autoren führt eine Immobilisation der Skelettmuskulatur nach Gabe depolarisierender Muskelrelaxantien zu einer erhöhten Kaliumausschüttung aus der Muskelzelle (33, 76, 77).

Über das Verhalten der Serum-Cholinesterase in dem gleichen Zeitraum gibt es dagegen nur sehr wenige Berichte. Bei Verbrennungen fällt der Serum-Cholinesterasespiegel ab; zur gleichen Zeit kommt es nach Succinylcholingabe häufig zu einer exzessiven Kaliumausschüttung. VIBY-MOGENSEN konnte bei Verbrennungspatienten nach einer normalen Dosis von Succinylcholin eine verlängerte Apnoedauer feststellen, die in einzelnen Fällen 20 Minuten andauerte. Zwischen Serum-Kaliumerhöhung nach Succinylcholingabe und Serum-Cholinesterasespiegel konnte VIBY-MOGENSEN keine Korrelation feststellen (85).

Über einen Serum-Cholinesterasemangel während der Schwangerschaft gibt es mehrere Berichte (12, 30, 34, 68, 73). Der Abfall der Serum-Cholinesterase scheint kurz nach der 10. Schwangerschaftswoche einzusetzen. Während der Entbindung fällt die Enzymaktivität von den bereits erniedrigten Werten nochmals um etwa 15 % ab; zu einer Normalisierung der Serum-Cholinesterase kommt es erst 6 Wochen post partum. Hier sind die Berichte über eine verlängerte Succinylcholinwirkung nicht ganz einheitlich. Nach den Untersuchungen von BLITT gibt es zwischen dem Serum-Cholinesterasespiegel und der Apnoedauer nach Succinylcholingabe keine Korrelation. Dieses Ergebnis steht in gewissem Gegensatz zu den Untersuchungen von VIBY-MOGENSEN. In den Untersuchungen von BLITT wurde der Serum-Kaliumspiegel nach Succinylcholingabe leider nicht bestimmt (12).

In der vorliegenden Arbeit wurde ein erheblicher Anstieg der Serum-Kaliumwerte nach Gabe depolarisierender Muskelrelaxantien bei den Patienten mit niedrigen Serum-Cholinesterasewerten festgestellt. Es läßt sich auf Grund unserer Untersuchungen leider nicht sagen, ob es sich hierbei um einen ursächlichen Zusammenhang handelt.

Den Beweis würde eine Serum-Cholinesteraseinjektion bei einem Patienten, der nachweislich auf Gabe depolarisierender Muskelrelaxantien mit Serum-Kaliumerhöhung reagiert und der zu gleicher Zeit einen erniedrigten Serum-Cholinesterasespiegel aufweist, bringen.

Wenn der Serum-Kaliumanstieg in einem solchen Fall durch Gabe gereinigter Serum-Cholinesterase verhindert werden könnte, wäre der Zusammenhang zwischen erniedrigtem Serum-Cholinesterasespiegel und der Serum-Kaliumerhöhung nach Gabe depolarisierender Muskelrelaxantien bewiesen.

Auf alle Fälle ist die Bestimmung der Serum-Cholinesterase in langzeitimmobilisierten Risikofällen sehr zu empfehlen. Bei erniedrigten Werten sollte man wegen der gleichzeitig bestehenden Gefahr einer Hyperkaliämie mit der Gabe depolarisierender Muskelrelaxantien besonders vorsichtig sein und am besten darauf verzichten. In Fällen, bei denen man auf eine rasche Muskelrelaxierung nicht verzichten kann (z.B. Ileus), sollte man 2 bis 3 Minuten vor Succinylcholingabe 1 mg Pancuronium verabreichen.

## 5. Zusammenfassung

=====

- In den ersten 9 Tagen nach der Immobilisation führt die Gabe von Imbretil und Succinylcholin zu einer deutlichen, jedoch nicht bedrohlichen Erhöhung des Serum-Kaliumspiegels.
- Etwa ab dem 10. Tag nach der Immobilisation (bei Tetanus und motorischer Lähmung bereits früher) muß man mit einer bedrohlichen Erhöhung des Serum-Kaliumspiegels nach Succinylcholin- und Imbretilgabe rechnen.
- Die erhöhten Serum-Kaliumwerte halten nach Imbretilgabe wesentlich länger an als nach Succinylcholingabe.
- Patienten mit erniedrigten Serum-Cholinesterasewerten sind bei Anwendung depolarisierender Muskelrelaxantien wesentlich gefährdeter, was die Hyperkaliämie betrifft, als Patienten mit normalen Serum-Cholinesterasewerten.
- Die Gabe von 1 mg Pancuronium vor Succinylcholininjektion schützt auch bei einem erniedrigten Serum-Cholinesterasespiegel vor Hyperkaliämie.

6. LITERATURVERZEICHNIS

=====

1. ADAMS R., SIDERIUS N.:  
Postoperative acute adrenal cortical insufficiency.  
J.A.M.A. 165, 41 (1957)
2. ALLAN C.M., CULLEN W.G., GILLIES D.M.M.:  
Ventricular fibrillation in a burned boy.  
Can. Med. Assoc. J. 85, 432 (1961)
3. AUGUSTINSON K.B.:  
Cholinesterases. Acta Physiol. Scand. 15, 52 (1948)
4. AUGUSTINSON K.B.:  
Neuere Ergebnisse auf dem Gebiet der Cholinesterase und  
ihre Bedeutung für Pharmakologie und Toxikologie.  
Arzneimittel-Forschung. 4, 242 (1954)
5. BALI I.M., COPPEL D.L., DUNDEE J.W.:  
The effect of non-depolarising muscle relaxants on plasma  
potassium. Br. J. Anaesth. 47, 505 (1975)
6. BAUR H., KOHLSCHUETTER B., ROTH F.:  
Hyperkaliämie nach Succinylcholin bei septischen Patienten  
der Abdominalchirurgie. Anaesthesist. 25, 6 (1976)
7. BAUSE-APEL D., DOEHN M., RÖDIGER W.:  
Herz- und Kreislaufstillstand durch Hyperkaliämie nach  
Gabe des Muskelrelaxans Imbretil. Prakt. Anästh. 5, 398  
(1978)
8. BENNIKE K.A.:  
Myoglobinuria with acute renale failure induced by  
suxamethonium. Br. J. Anaesth. 36, 730 (1964)

9. BENSTZ W.:  
Zur diagnostischen und prognostischen Bedeutung der Fermentaktivität im Serum, insbesondere bei Herzinfarkt und Lebererkrankungen. Therapie des Monats. 8, 126 (1958)
10. BERMAN M.C., KENCH J.E.:  
Biochemical features of malignant hyperthermia in Landrace pigs. International Symposium on Malignant Hyperthermia. Edited by Gordon R.A., Springfield, Ill. Charles C. Thomas. 287 (1973)
11. BIRCH A.A., MITCHELL G.D., PLAYFORD G.A., LANG C.A.:  
Changes in serumpotassium response to succinylcholine following trauma. J.A.M.A. 210, 490 (1969)
12. BLITT C.D., PETTY W.C.:  
Correlation of plasmacholinesterase and duration of action of succinylcholine during pregnancy. Anesth. Analg. 56, 78 (1977)
13. BRIM V.D.:  
Denervation supersensitivity: The response to depolarizing muscle relaxants. Br. J. Anaesth. 45, 222 (1973)
14. BRÜCKE H., REIS H.:  
Über ein hochwirksames Muskelrelaxans aus der Reihe der Polymethylen-dicarbaminoyl-Cholinester. Wien. Med. W. Schrift. 14, 283 (1954)
15. BUCKETT W.R.:  
Steroidal neuromuscular blocking agents. Advances in Drug Research. 10, 53 (1975)
16. CANDY J.J., MC QUEEN M.J.:  
Succinylcholine sensitivity in a Nova Scotia family. Can. Anaesth. Soc. J. 25, 53 (1978)

17. CHAN C.S., ROBINSON J.D., IAM K.T.:  
Prolonged apnoea due to suxamethonium in chinese.  
Anesth. Intensive Care. 5, 260 (1977)
18. GODY J.R.:  
Muscle rigidity following administration of succinyl-  
choline. Anesthesiology. 29, 159 (1968)
19. COOPERMAN L.H.:  
Succinylcholine-induced hyperkalemia in neuromuscular  
disease. J.A.M.A. 213, 1867 (1970)
20. DAS P.K.:  
Suxamethonium sensitivity and segregation of human serum  
cholinesterase variants at locus ch 1 among twelve  
british families. Hum. Hered. 25, 461 (1975)
21. DEWAR F.M., WAKEFIELD G.:  
Hypersensitivity to suxamethonium in a Suffolk family.  
Br. J. Anaesth. 48, 707 (1976)
22. DRIPPS R.D., HANKS E.C., NGAI S.H., OECH S.R.,  
PAPPER E.M., SECHZER D.H.:  
A clinical study of the muscle relaxant Imbretil.  
Anesthesiology. 20, 646 (1959)
23. FELDMAN S.A.:  
Muscle relaxants. Volume I, London, W.B. Saunders.  
62 (1973)
24. FINER B.L., NYLEN B.O.:  
Double cardiac arrest with survival. Br. Med. J. 1,  
624 (1959)
25. FINTELMANN V., LINDNER H.:  
Diagnostische Bedeutung der Serum-Cholinesterase bei  
Lebererkrankungen. Deutsche Med. W. Schrift. 9, 469  
(1970)

26. FINTELMANN V.:  
Postoperatives Verhalten der Serumcholinesterase und  
anderer Leberenzyme. Med. Klin. 68, 809 (1973)
27. FISCHBACH G.D., ROBBINS N.:  
Effect of chronic disuse of rat soleus neuromuscular  
junctions on postsynaptic membrane. J. Neurophysiol.  
34, 562 (1971)
28. FLEMING W.B., HUESTON J.T., STUBBE J.L.:  
Two episodes of cardiac arrest in one week: Full  
recovery after cardiac massage. Br. Med. J. 1., 157  
(1960)
29. FORREST T.:  
A report on two cases of cardiac arrest.  
Br. J. Anaesth. 31, 277 (1959)
30. FRIEDMAN M.M., LAPAN B.:  
Variations of enzyme activities during normal pregnancy.  
Am. J. Obst. Gyn. 82, 132 (1961)
31. GRONERT G.A., DOTIN L.N.:  
Succinylcholine-induced hyperkalemia in burned patients.  
Anesth. Analg. 48, 958 (1969)
32. GRONERT G.A., LAMBERT E.H., THEYE R.A.:  
The response of denervated skeletal muscle to succinyl-  
choline. Anesthesiology. 39, 13 (1973)
33. GRONERT G.A., THEYE R.A.:  
Pathophysiology of hyperkalemia induced by succinyl-  
choline. Anesthesiology. 43, 89 (1975)
34. HAZEL B., MONIER D.:  
Human serum cholinesterase: Variations during pregnancy  
and post-partum. Can. Anaesth. Soc. J. 18, 272 (1971)

35. HEIM F.:  
Änderung der Serum-Cholinesteraseaktivität in der  
Anaphylaxie. Klin. W. Schrift. 7, 115 (1946)
36. HELMS U.:  
Imbretil, ein "atoxisches Muskelrelaxans" ?  
Prakt. Anästh. 12, 331 (1977)
37. HERZFELD E., KRAUPP O.:  
Antagonisten von Hexamethylen-bis-carbaminoylcholin  
(Imbretil). Anästhesist. 4, 171 (1955)
38. HOLLE F.:  
Studie über das Verhalten der Serum-Cholinesterase-  
aktivität bei Entzündung und Röntgenbestrahlung.  
Z.f.d.ges.exp. Med. 115, 107 (1949)
39. HOLLE F., STAHM K.H., TEUFEL W.:  
Die Bedeutung der Serum-Cholinesterasebestimmung für  
Chirurgie und Anästhesie. Der Anästhesist. 3, 113 (1954)
40. HOLLE F.:  
Bestimmung der Plasmacholinesteraseaktivität als  
prognostischer Test in der Chirurgie.  
Langenbecks Arch. Klin. Chir. 289, 696 (1958)
41. HOLZER H., WALTNER H.:  
Klinische Erprobung eines neuen Muskelrelaxans.  
Wien. Med. W. Schrift. 30, 637 (1954)
42. IMO K.:  
Das Muskelererschaffungsmittel Imbretil in der klinischen  
Bewährung. Med. Welt. 11, 1383 (1960)
43. INNES I.J., STROMME J.H.:  
Rise in serum CPK associated with agents used in  
anaesthesia. Br. J. Anaesth. 45, 185 (1973)

44. JENKINSON D.H., NICHOLLS J.G.:  
Contractures and permeability changes produced by  
acetylcholine in depolarized denervated muscle.  
J. Physiol. London. 159, 111 (1961)
  
45. JENSEN K., BENNIKE K.A., HANEL K.:  
Myoglobinuria following anaesthesia including  
suxamethonium. Br. J. Anaesth. 40, 329 (1968)
  
46. JOHNS T.R., THESLEFF S.:  
Effects of motor inactivation on the chemical sensitivity  
of skeletal muscle. Acta Physiol. Scand. 51, 136 (1961)
  
47. JUUL P.:  
Clin. Chim. Acta. 19, 205 (1968)
  
48. KALOW W.:  
Relaxants, uptake and distribution of anesthetic agents.  
Edited by EM Papper, R.J. Kiz  
McGraw-Hill. 302 (1963)
  
49. KALOW W.:  
Some aspects of the pharmacology of muscle relaxants.  
International Symposium on Malignant Hyperthermia.  
Edited by Gordon R.A. Springfield, Ill., Charles C.  
Thomas. 166 (1973)
  
50. KARHUNEN U., HEINONEN J., TAMMISTO T.:  
The effect of tubocurarine and alcuronium on suxamethonium-  
induced changes in cardiac rate and rhythm.  
Acta Anaesth. Scand. 16, 3 (1972)
  
51. KATZ R.L.:  
Modification of the action of pancuronium by succinyl-  
choline and halothane. Anesthesiology. 35, 602 (1971)

52. KENDIG J.J., BUNKER J.P., ENDOW S.:  
Succinylcholine-induced hyperkalämia: Effects of succinylcholine on resting potentials and elektrolyte distribution in normal and denervated muscle.  
Anesthesiology. 36, 132 (1972)
53. KLUPP H., KRAUPP O.:  
Über die pharmakologischen Eigenschaften einiger Polymethylen-dicarbaminsäure-bischolinester.  
Arch. Int. Pharmacodyn. 96, 161 (1953)
54. KLUPP H. KRAUPP O., HONETZ N., KOBINGER W., LOUDON M.:  
Über die Freisetzung von Kalium aus der Muskulatur unter der Einwirkung einiger Muskelrelaxantien.  
Arch. Int. Pharmacodyn. 98, 340 (1954)
55. KNEDEL M., BÖTTGER R.:  
Eine kinetische Methode zur Bestimmung der Aktivität der Pseudocholinesterase. Klin. W. Schrift. 45, 325 (1967)
56. KRAUPP O., WERNER G.:  
Freisetzung von Kaliumionen aus innervierter und denervierter Skelettmuskulatur durch intraarterielle Injektionen von Acetylcholin.  
Arch. exper. Path. Pharmacol. 226, 301 (1955)
57. KRAUPP O., PILLAT B.:  
Depolarisation und Kaliumfreisetzung an der Säugetiermuskulatur unter der Einwirkung von Dekamethoniumbromid.  
Arch. Int. Pharmacodyn. 124, 82 (1959)
58. LEONG W., GIVEN J.B.:  
The clinical use of Imbretil. Can. Anaesth. Soc. J. 9, 32 (1962)
59. LUTZKI v A.:  
Verhalten und Bedeutung der Serumcholinesterase im experimentellen Schock und postoperativen Verlauf.  
Fortschr. Med. 80, 889 (1962)

60. MARSHALL M.:  
Action of suxamethonium on ptosis due to third-nerve palsy. Br. Med. J. 2, 1116 (1964)
61. MAYRHOFER O., REMES I., SCHUSTER H.:  
Zur Frage der Antagonisierbarkeit des langwirkenden, depolarisierenden Muskelrelaxans Imbretil.  
Der Anästhesist. 4, 174 (1955)
62. MAZZE R.I., ESCUE H.M., HOUSTON J.B.:  
Hyperkalaemia and cardiovascular collapse following administration of succinylcholine to the traumatized patient. Anesthesiology. 31, 540 (1969)
63. MONCRIEF J.A.:  
Complications of burns. Ann. Surg. 147, 443 (1958)
64. MONTGOMERY R.D.:  
The relation of oedema to serum protein and pseudo-cholinesterase levels in the malnourished infant.  
Arch. Dis. Childh. 38, 343 (1963)
65. NACHMANSOHN D.:  
Modern trends of physiology and biochemistry.  
Academic Press, New York. 229 (1952)
66. PILZ W.:  
Z. Klin. Chem. 1, 1 (1967)
67. REIS H.:  
Hexamethylen-bis-carbaminoylcholinbromid (Imbretil) als Basisrelaxans. Der Anästhesist. 4, 10 (1955)
68. ROBERTSON G.S.:  
Serum cholinesterase deficiency, II pregnancy.  
Br. J. Anaesth. 38, 361 (1966)

69. ROTH F., WÜTHRICH H.:  
The clinical importance of hyperkalaemia following  
suxamethonium administration. Br. J. Anaesth. 41, 311  
(1969)
70. RÜGHEIMER E.:  
Die Behandlung des schweren Tetanus.  
Therap. Gegenwart. 100, 397 (1961)
71. SACHS L.:  
Statistische Auswertungsmethoden.  
Dritte Auflage, Springer, Berlin. (1972)
72. SCHANER P.J., BROWN R.L., KIRKSEY D.T.:  
succinylcholine-induced hyperkalaemia in burned patients.  
Anesth. Analg. 48, 764 (1969)
73. SHNIDER S.M.:  
Serum cholinesterase activity during pregnancy, labor  
and the puerperium. Anesthesiology. 26, 335 (1965)
74. STANDERT F.G., ADAMS J.E.:  
J. Pharmacol. Exptl. Therap. 149, 113 (1965)
75. STOELTING R.K., PETERSON C.  
Adverse effects of increased succinylcholine dose  
following d-tubocurarine pretreatment.  
Anesth. Analg. 54, 282 (1975)
76. STONE W.A., BEACH T.P., HAMELSBERG W.:  
Succinylcholine: Danger in the spinal-cord-injured  
patient. Anesthesiology. 32, 168 (1970)
77. STONE W.A., BEACH T.P., HAMELSBERG W.:  
Succinylcholine induced hyperkalaemia in dogs with  
transected sciatic nerves or spinal cords.  
Anesthesiology. 32, 515 (1970)

78. SU P.C., SU W.L., ROSEN A.D.:  
Pre- and postsynaptic effects of pancuronium at the neuromuscular junction of the mouse. *Anesthesiology*. 50, 199 (1979)
79. TAMMISTO T., AIRAKSINEN M.:  
Suxamethonium induced myoglobinuria.  
*Br. J. Anaesth.* 37, 464 (1965)
80. TAMMISTO T., LEIKKONEN P., AIRAKSINEN M.:  
Increase of CK activity in serum as sign of muscular injury caused by intermittently administered suxamethonium. *Br. J. Anaesth.* 38, 510 (1966)
81. TAMMISTO T., LEIKKONEN P., AIRAKSINEN M.:  
The inhibitory effect of d-tubocurarine on the increase of serum creatinin-kinase activity produced by intermittent suxamethonium administration during halothane anaesthesia. *Acta Anaesth. Scand.* 11, 333 (1967)
82. THESLEFF S.:  
The effect of acetylcholine, decamethonium and succinylcholine on neuromuscular transmission in the rat. *Acta Physiol. Scand.* 34, 386 (1955)
83. TOBEY R.E.:  
Paraplegia, succinylcholine and cardiac arrest. *Anesthesiology*. 32, 359 (1970)
84. TOBEY R.E., JACOBSON P.M., KAHLE C.T., CLUBB R.J., DEAN M.A.: The serum potassium response to muscle relaxants in neural injury. *Anesthesiology*. 37, 332 (1972)
85. VIBY-MOGENSEN J., HANEL H.K., HANSEN E., GRAEE J.:  
Serum cholinesterase activity in burned patients. Anaesthesia, suxamethonium and hyperkalaemia. *Acta Anaesth. Scand.* 19, 169 (1975)

86. VICKERS M.D., WOOD-SMITH F.G., STEWART H.C.:  
Drugs in Anaesthetic Practice. Fifth Edition.  
Butterworths, London. 553 (1978)
87. WAUD D.R.:  
The nature of "depolarization" block.  
Anesthesiology. 29, 1014 (1968)
88. WEINTRAUB H.D., HEISTERKAMP D.V., COOPERMAN L.H.:  
Changes in plasma potassium concentration after  
depolarizing blockers in anesthetized man.  
Br. J. Anaesth. 41, 1048 (1969)
89. WIEMERS K., OVERBECK W.:  
Four years' experience with hexamethylene-1,6-  
biscarbaminoylcholine (Imbretil) as a muscle relaxant.  
Br. J. Anaesth. 32, 607 (1960)



## Lebenslauf

=====

Ich, Juhani Sarubin, wurde am 29 März 1947 als erster Sohn des Dolmetschers Kirill Sarubin und seiner Ehefrau Martta, geb. Munukka, in Turku (Finnland) geboren.

Nach vierjähriger Volksschulzeit und acht Jahren Gymnasium erhielt ich am 31. Mai 1967 das Reifezeugnis des klassischen Gymnasiums Turku.

Vom 14.2.1968 bis 9.1.1969 leistete ich meinen Grundwehrdienst ab.

Zum Sommer-Semester 1969 wurde ich an der Ludwig-Maximilian-Universität München zum Medizinstudium zugelassen.

Die Naturwissenschaftliche Vorprüfung bestand ich am

9. Oktober 1970 und die Ärztliche Vorprüfung am 6. Oktober 1971.

Während der klinischen Semester famulierte ich in der Frauenklinik der Universität Turku (Chefarzt Prof. Rauramo). Nach bestandener Ärztlicher Vorprüfung arbeitete ich als Urlaubsvertreter in den Semesterferien u.a. in der Chirurgischen Abteilung im Zentralkrankenhaus von Lappeenranta (Chefarzt P.D. Dr. Nummi) und am Gesundheitszentrum von Naantali in Finnland.

Die Ärztliche Prüfung bestand ich am 12. Dezember 1974 an der Medizinischen Fakultät der Technischen Universität München.

Im Verlauf meiner Medizinalassistentenzeit arbeitete ich im Kreiskrankenhaus Waldsassen (Chefarzt Dr. Bussl).

Nach meiner Rückkehr nach Finnland (Ende 1975) arbeitete ich im Gesundheitszentrum in Naantali, im Zentralkrankenhaus von Paimio (Chefarzt Prof. Tala), im psychiatrischen Zentralkrankenhaus von Turku (Chefarzt P.D. Dr. Sourrander) und im Gesundheitszentrum der Stadt Pori.

Von September 1976 an arbeitete ich als Assistenzarzt in der Klinik Dr. Erler GmbH in Nürnberg, Chirurgische Abteilung (Chefarzt Dr. Brebeck).

Seit 15. September 1977 bin ich Assistenzarzt im Institut für Anästhesiologie des Städtischen Klinikums Nürnberg (Vorstand: Obermedizinalrat P.D. Dr. Opderbecke). Im November 1977 wurde mit den Untersuchungen zur vorliegenden Dissertation begonnen.



Meinem Doktorvater, Herrn Priv.Doiz.Dr.H.W. Opderbecke, möchte ich herzlich dafür danken, dass er mir stets mit gutem Rat, hilfreicher Kritik und unter Aufwand kostbarer Zeit zur Seite stand.Für die freundliche Unterstützung bei der praktischen Durchführung der Arbeit danke ich Herrn Oberarzt Dr. E.Gebert.

Für die gute Zusammenarbeit danke ich Herrn Dr. R.D. Schmid aus dem Institut für Klinische Chemie des Klinikums der Stadt Nürnberg (Vorstand:Chefarzt Dr.G.Weidemann).

Für die Unterstützung bei der statistischen Auswertung danke ich Herrn Dipl.Math.W.Gunselmann aus dem Institut für Medizinische Statistik und Dokumentation der Universität Erlangen-Nürnberg (Vorstand:Prof.Dr.L.Horbach).

Mein Dank gilt auch Herrn Löscher für die technische Unterstützung im Fotolabor, den stets hilfsbereiten Schwestern der Intensivpflegeeinheiten und nicht zuletzt meiner Frau für die unermüdliche Hilfe bei der Erstellung der Manuskripte.





**Buchdruck — Offsetdruck**

**Druck Uebler & Co., Schwabacher Straße 57, 8500 Nürnberg 70, Telefon 61 42 06**